

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年5月31日 (31.05.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/061127 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 215/48* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61K 31/47* (2006.01) *C12Q 1/02* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/323878
- (22) 国際出願日: 2006年11月22日 (22.11.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2005-337772  
2005年11月22日 (22.11.2005) JP  
60/803,450 2006年5月30日 (30.05.2006) US
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 小林浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: ANTI-TUMOR AGENT FOR MULTIPLE MYELOMA

(54) 発明の名称: 多発性骨髄腫に対する抗腫瘍剤

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition which can exert its effect with higher efficiency on a living body having at least one cell selected from the group consisting of a cell that over-expresses FGFR3, a cell that has a t(4;14) translocation and a cell that expresses a mutant FGFR3. Also disclosed is a therapeutic method for the living body. A compound represented by the general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of the compound or the salt can exert its effect with higher efficiency on a living body having at least one cell selected from the group consisting of a cell that over-expresses FGFR3, a cell that has a t(4;14) translocation and a cell that expresses a mutant FGFR3.

(57) 要約: 本発明の課題は、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞および変異型FGFR3を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して、より有効に効果を発揮する医薬組成物および治療方法を提供することにある。一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞および変異型FGFR3を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して、より有効に効果を発揮することができる。

WO 2007/061127 A1

## 明細書

## 多発性骨髄腫に対する抗腫瘍剤

## 5 技術分野

本発明は、線維芽細胞増殖因子レセプター3（以下、「FGFR3」と称する場合がある）を過剰発現している細胞、 $t(4;14)$ 転座した細胞および変異型FGFR3を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための、一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物（以下、「本発明の化合物」と称する場合がある）を含有する医薬組成物、前記生体に対して本発明の化合物を有効量投与することを特徴とする疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用および前記医薬組成物のための本発明の化合物に関するものである。

また、本発明は、本発明の化合物を含有する、多発性骨髄腫(multiple myeloma)、膀胱癌(bladder cancer)、子宮頸癌(cervical cancer)、軟骨低形成症(hypochondroplasia)、軟骨形成不全症(achondroplasia)、致死性骨異形成症(Thanatophoric dysplasia(TD))および骨異形成症(skeletal dysplasia)からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための本発明の化合物の使用および前記治療剤のための本発明の化合物に関するものである。

また、本発明は、FGFR3阻害剤に関するものである。

さらに、本発明は、細胞中のFGFR3の発現量、 $t(4;14)$ 転座の有無およびFGFR3の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標として、患者に対する本発明の化合物の効果を予測する方法に関するものである。

25

## 背景技術

FGFR3は、三つのグリコシル化されたドメイン、すなわち、細胞外免疫グロブリン様ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内チロシンキナーゼドメインを有する。

リガンド刺激により、FGFR3 は、ダイマリゼーション (dimerization) およびチロシンの自己リン酸化 (autophosphorylation) を引き起こす。FGFR3 は、B-cell 系列においては、ほとんど発現していない。

細胞での FGFR3 の過剰発現は、多発性骨髄腫 (multiple myeloma)、膀胱癌、子宮頸癌などの悪性化に重要な役割を果たすことが知られている<sup>(1)</sup>。

また、多発性骨髄腫の約 10-20% に t(4;14) の転座が認められることが知られている<sup>(2)</sup>。さらに、t(4;14) の転座により、一定の頻度で FGFR3 の過剰発現および FGFR3 の活性化変異が引き起こされることが報告されている<sup>(2)</sup>。

一方、多発性骨髄腫の患者において、FGFR3 の変異 (Y373C, F384L, K650E, K650M) が同定されている。また、FGFR3 の活性化変異により癌の悪性化が増強されることが報告されている<sup>(2-4)</sup>。

また、FGFR3 の変異は、膀胱癌の初期の発達において、中心的な役割を果たしており<sup>(11)</sup>、乳頭性膀胱癌 (papillary bladder cancer) の約 50 %において、FGFR3 の変異が認められることが報告されている<sup>(12)</sup>。

さらに、子宮頸癌において、FGFR3 の変異 (S249C) が認められている<sup>(1)</sup>。

また、FGFR3 の変異は、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症、骨異形成症を引き起こすことが知られている<sup>(5, 13)</sup>。

さらに、軟骨形成不全症は、FGFR3 の変異 (G380R) が原因と考えられている<sup>(15)</sup>。

FGFR3 キナーゼ活性を阻害する物質（以下、「FGFR3 阻害物質」と称する場合がある）である SU5402 および PD173074 は、変異型 FGFR3 を過剰発現している多発性骨髄腫の細胞に対して細胞増殖抑制およびアポトーシスを引き起こしたことが報告されている<sup>(6, 7)</sup>。

また、FGFR3 阻害物質である CHIR-258 は、野生型 FGFR3 を過剰発現している多発性骨髄腫の細胞および変異型 FGFR3 を過剰発現している多発性骨髄腫の細胞に対して、in vitro および in vivo において細胞増殖抑制を引き起こしたことが報告されている<sup>(8)</sup>。また、CHIR-258 は、FGFR3 を発現していない多発性骨髄腫の細胞および野生型 FGFR3 を過剰発現している多発性骨髄腫の細胞よりも変異型

FGFR3 を過剰発現している多発性骨髓腫の細胞に対して、細胞の生存性をより強力に抑制したことが報告されている<sup>(8)</sup>。

さらに、FGFR3 阻害物質である PKC412 は、細胞生存性アッセイ (cell viability assay) において、多発性骨髓腫の細胞株 (OPM-1, LP1, KMS-11) の生存率を抑制  
5 したことが報告されている<sup>(9)</sup>。

また、FGFR3 に対する RNAi は、変異型 FGFR3 を過剰発現している多発性骨髓腫の細胞に対してアポトーシスを引き起こしたことが報告されている<sup>(10)</sup>。

このように、FGFR3 阻害物質は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少な  
10 くとも一つに対して細胞増殖抑制およびアポトーシスを引き起こし、前記細胞を含む腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されている。

また、FGFR3 阻害物質は、多発性骨髓腫に対して有効であることが示唆されている<sup>(14)</sup>。

さらに、FGFR3 阻害物質は、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成  
15 症および骨異形成症に対して有効であると考えられる。

ここで、血管新生阻害物質として、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物が知られている<sup>(16)-(18)</sup>。しかしながら、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物が FGFR3 阻害活性  
20 を有することについては一切報告されていない。

## 参考文献

- (1) Nature Genetics. 1999, 23, 18-20.
- (2) Nature Genetics. 1997, 16, 260-264.
- 25 (3) Cell. 1994, 78, 335-342.
- (4) Blood. 2001, 97, 729-736.
- (5) Nature Genetics. 1996, 13, 233-237.
- (6) British Journal of Haematology. 2004, 124, 595-603.

- (7) Blood. 2004, 103, 3521-3528.
- (8) Blood. 2005, 105, 2941-2948.
- (9) Oncogene. 2005, 24, 8259-8267.
- (10) Molecular Cancer Therapeutics. 2005, 4, 787-798.
- 5 (11) Clinical Cancer Research. 2005, 11, 7709-7719.
- (12) Clinical Cancer Research. 2005, 11, 7743-7748.
- (13) Human Molecular Genetics. 2005, 14, 1153-1160.
- (14) Blood. 2000, 95, 992-998.
- (15) Nature. 1994, 371, 252-254.
- 10 (16) 国際公開第02/32872号パンフレット
- (17) 国際公開第2004/080462号パンフレット
- (18) 国際公開第2005/063713号パンフレット

#### 発明の開示

15 本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して、より有効に効果を發揮する医薬組成物および治療方法を提供すること、ならびに、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、  
20 致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤および治療方法を提供することにある。また、一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の効果を予測する方法を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が FGFR3 キナーゼ阻害活性を有することを見出した。そして、一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3

を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して、より有効に効果を発揮することを見出した。また、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対して、より有効に効果を発揮することを見出した。さらに、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の効果は、細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標とすることにより予測することができる

5 ことを見出した。

10 すなわち本発明は、以下に関する。

- (1) FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
- 15 (2) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する多発性骨髄腫に対する治療剤。
- (3) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形  
20 成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤。
- (4) FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする疾患の治疗方法。
- 25 (5) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性骨髄腫の治疗方法。

- (6) 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法。
- 5 (7) FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための医薬組成物の製造のための一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- (8) 多発性骨髄腫に対する治療剤の製造のための一般式(I)で表される化合物、  
10 もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- (9) 膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。
- 15 (10) FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための医薬組成物のための一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- (11) 多発性骨髄腫に対する治療剤のための一般式(I)で表される化合物、  
20 もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- (12) 膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 25 (13) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標として、患者が一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性であるか否かを予測する方法。

(14) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する細胞の感受性を分析する方法。

5 (15) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性を示す細胞を選択する方法。

(16) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性を示す患者を選択する方法。

(17) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することにより、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する感受性を分析し、得られる結果により患者を分類する方法。

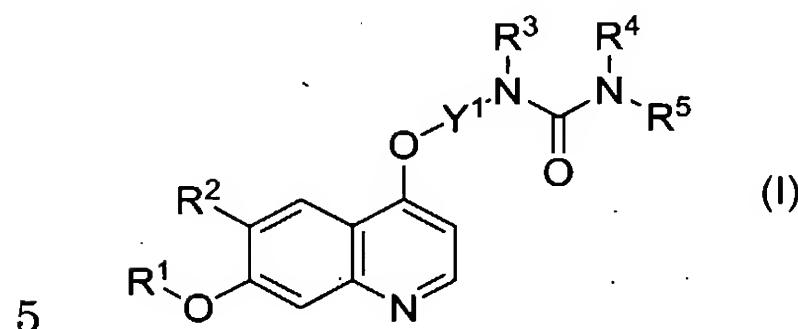
(18) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定し、得られる測定結果から、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを有する患者を選択することを含む、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の投与対象となる患者を選択する方法。

(19) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、患者に対する一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の治療効果を予測する方法。

(20) 患者の一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する感受性の程度を予測するために、当該

患者由来の細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定する方法。

前記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、以下のとおりである。



5

[式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>C-O-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシリ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>ア

ルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;

Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-C≡N V<sup>d1</sup> V<sup>d2</sup> (式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する;

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する;

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する;

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、

置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 また、本発明は、以下に関する。

(21) 前記の一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する FGFR3 阻害剤。

また、本発明は、好ましくは以下に関する。

(22) FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(23) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する多発性骨髄腫に対する治療剤。

(24) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤。

(25) FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴と

する疾患の治療方法。

(26) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性骨髄腫の治療方法。

(27) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法。

(28) FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための医薬組成物の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(29) 多発性骨髄腫に対する治療剤の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(30) 膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(31) FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に

対して投与するための医薬組成物のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5 (32) 多発性骨髄腫に対する治療剤のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(33) 膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症  
10 および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(34) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無  
15 からなる群から選択される少なくとも一つを指標として、患者が 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性であるか否かを予測する方法。

(35) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無  
20 からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する細胞の感受性を分析する方法。

(36) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無  
25 からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性を示す細胞を選択する方法。

(37) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性を示す患者を選択する方法。

(38) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することにより、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する感受性を分析し、得られる結果により患者を分類する方法。

(39) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定し、得られる測定結果から、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを有する患者を選択することを含む、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の投与対象となる患者を選択する方法。

(40) 細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定することを含む、患者に対する4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の治療効果を予測する方法。

(41) 患者の4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対する感受性の程度を予測するために、当該患者由来の細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有

無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定する方法。

(42) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する FGFR3 阻害剤。  
5

本発明により、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して、より有効に効果を発揮する医薬組成物および治療方法が提供され  
10 る。

すなわち、本発明により、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための本発明の化合物を含有する医薬組成物、前記生体に対して本発明の化合物を有効量投与することを特徴とする疾患の治療  
15 方法、前記医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用ならびに前記医薬組成物のための本発明の化合物が提供される。

また、本発明により、本発明の化合物を含有する、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤、治療方法、前記治療剤の製造のための本発明の化合物の使用および前記治療剤のための本発明の化合物が提供される。  
20

さらに、本発明により、FGFR3 阻害剤が提供される。

また、本発明により、本発明の化合物の効果を予測する方法が提供される。

より詳細には、本発明の化合物の効果は、細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標とすることにより予測することが可能となった。  
25

本発明に係る方法により、患者に化合物を投与することなく、効果を予測することが可能となるため、当該化合物による効果をより期待できる患者を選択する

ことができ、患者の QOL に貢献することが可能となった。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を 5 説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。また、本明細書は、本願 10 優先権主張の基礎となる日本国特許出願 JP2005-337772 号及び米国仮出願 US60/803,450 号の開示内容を包含する。

#### 1. 本発明の医薬組成物、治療剤および治療方法

##### (1) FGFR3

15 本発明において、FGFR3 とは、配列番号：2 (GenBank アクセッション番号： NM\_000142) で表されるアミノ酸配列のうち第 23 番目から第 806 番目のアミノ酸配列（配列番号：3）と同一または実質的に同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含むものである。なお、配列番号：3 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチドは、通常、配列番号：2 で表されるアミノ酸配列からなるポリペプチドからプロセッシングを受け、生成される。

配列番号：3 で表されるアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドとしては、例えば、配列番号：1 (GenBank アクセッション番号：NM\_000142) で表される塩基配列のうち、第 106 番目から第 2460 番目の塩基配列を含むポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドが挙げられる。

25 配列番号：3 で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドとしては、例えば、下記 (a) ~ (d) からなる群より選択されるものが挙げられる：

(a) 配列番号：3 で表されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、

(b) 配列番号：3で表されるアミノ酸配列において、1または複数個（例えば、1個または数個）のアミノ酸が、欠失、置換もしくは付加され、またはそれらの組合せにより変異されたアミノ酸配列を含み、かつ、FGFR3と実質的に同じ活性を有するポリペプチド、

5 (c) 配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドであって、FGFR3と実質的に同じ活性を有するポリペプチド、

(d) 配列番号：3で表されるアミノ酸配列に対して90%以上、好ましくは約9  
10 5%以上、より好ましくは約98%以上の同一性（相同性という場合もある）を  
有するアミノ酸配列からなるポリペプチドであって、FGFR3と実質的に同じ活性  
20 を有するポリペプチド。

ここで、「FGFR3と実質的に同じ活性を有する」とは、リガンド（例えば、FGFなど）が結合したときに引き起こされる細胞内シグナルの少なくとも一つが、配  
15 列番号：3に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質によるシグナルの一つと同一であり、かつ、当該細胞内シグナルの活性化の程度が配列番号：3に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と比較して同程度であることを示す。また、「同程度」とは、例えば、リガンド（例えば、FGFなど）が結合したときに引き起こされる細胞内シグナルの活性化の程度が、配列番号：3で表されるアミノ酸配列からなるタンパク質が有する細胞内シグナルの活性化の程度の10%以上、好ましくは30%以上有する場合をいい、このとき実質的に同じ活性を有するということができる。リガンドが結合したときに引き起こされる細胞内シグナルとしては、例えば、FGFR3のリン酸化、FGFR3リン酸化に起因するRaf、MEK、ERK1およびERK2のリン酸化(Blood. 2001, 97, 729-736.)、phosphatidylinositol 3 kinaseのリン酸化、Aktのリン酸化、phospholipase C-γのリン酸化、inositol 1,4,5-trisphosphate(IP3)の増加、diacylglycerol(DAG)の増加などが挙げられる。

リガンドが結合したときに引き起こされる細胞内シグナルの活性の測定方法は、

免疫沈降法、ウエスタンプロットなどの慣用の方法にしたがって測定することができる。

配列番号：3で表されるアミノ酸配列において、1または複数個（例えば、1個または数個）のアミノ酸が、欠失、置換もしくは付加され、またはそれらの組合せにより変異されたアミノ酸配列を含むポリペプチドとしては、例えば、

（i）配列番号：3で表されるアミノ酸配列中の1～9個（例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個）のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、

（ii）配列番号：3で表されるアミノ酸配列に1～9個（例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個）のアミノ酸が付加したアミノ酸配列、

（iii）配列番号：3で表されるアミノ酸配列中の1～9個（例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個）のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、

（iv）上記（i）～（iii）の組合せにより変異されたアミノ酸配列、  
を含むポリペプチドなどが挙げられる。

ここで、アミノ酸の「欠失」は、配列中のアミノ酸残基の一つ以上が欠失した変異を意味し、欠失には、アミノ酸配列の端からアミノ酸残基が欠失したものおよびアミノ酸配列の途中のアミノ酸残基が欠失したものが含まれる。

ここで、アミノ酸の「付加」は、配列中にアミノ酸残基の一つ以上が付加された変異を意味し、付加には、アミノ酸配列の端にアミノ酸残基が付加されたものおよびアミノ酸配列の途中にアミノ酸残基を付加されたものが含まれる。なお途中に付加されたものは、「挿入」ということもできる。

ここで、アミノ酸の「置換」は、配列中のアミノ酸残基の一つ以上が、異なる種類のアミノ酸残基に変えられた変異を意味する。このような置換により FGFR3 のアミノ酸配列を改変する場合、タンパク質の機能を保持するためには、保存的な置換を行うことが好ましい。保存的な置換とは、置換前のアミノ酸と似た性質のアミノ酸をコードするように配列を変化させることである。アミノ酸の性質は、

例えば、非極性アミノ酸(Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val)、非荷電性アミノ酸(Asn, Cys, Gln, Gly, Ser, Thr, Tyr)、酸性アミノ酸(Asp, Glu)、塩基性アミノ酸(Arg, His, Lys)、中性アミノ酸(Ala, Asn, Cys, Gln, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val)、脂肪族アミノ酸(Ala, Gly)、分枝アミノ酸(Ile, Leu, Val)、ヒドロキシアミノ酸(Ser, Thr)、アミド型アミノ酸(Gln, Asn)、含硫アミノ酸(Cys, Met)、芳香族アミノ酸(His, Phe, Trp, Tyr)、複素環式アミノ酸(His, Trp)、イミノ酸(Pro, 4Hyp)等に分類することができる。

従って、例えば、非極性アミノ酸同士、あるいは非荷電性アミノ酸同士で置換させることが好ましい。中でも、Ala、Val、Leu および Ile の間、Ser および Thr の間、Asp および Glu の間、Asn および Gln の間、Lys および Arg の間、Phe および Tyr の間の置換は、タンパク質の性質を保持する置換として好ましい。変異されるアミノ酸の数および部位は特に制限されない。

配列番号：3 で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドとしては、上述のように、配列番号：1 で表される塩基配列（第 106 番目から第 2460 番目の塩基配列）に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドであって、FGFR3 と実質的に同じ活性を有するポリペプチドが挙げられる。

本明細書において、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドとは、具体的には、FASTA、BLAST、Smith-Waterman [Meth. Enzym., 164, 765 (1988)] などの相同性検索ソフトウェアにより、デフォルト（初期設定）のパラメーターを用いて計算したときに、例えば配列番号：1 で表される塩基配列（第 106 番目から第 2460 番目の塩基配列）と少なくとも 90% 以上、好ましくは 95% 以上、より好ましくは 97% 以上、さらに好ましくは 98% 以上、さらにより好ましくは 99% 以上の同一性を有するポリヌクレオチドが挙げられる。またここで、ストリンジェントな条件としては、例えば、「2×SSC、0.1% SDS、50°C」、「2×SSC、0.1% SDS、42°C」、「1×SSC、0.1% SDS、37°C」、よりストリンジェントな条件としては、例えば「2×SSC、0.1% SDS、65°C」、「0.5×SSC、0.1% SDS、42°C」、

「0.2×SSC、0.1%SDS、65°C」等の条件を挙げることができる。

ハイブリダイゼーションは、公知の方法に従って行うことができる。また、市販のライブラリーを使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行うことができる。

5 配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）と90%以上、好ましくは95%以上、より好ましくは98%以上の同一性を有する塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドとしては、例えば、配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）において1個または複数個（例えば1個または数個）の核酸に欠失、置換または付加等の変異が生じた塩基配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）に相補的な塩基配列からなるポリヌクレオチドとストリンジエントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドとしては、例えば、

20 (i) 配列番号：1で表される塩基配列中（第106番目から第2460番目の塩基配列）の1～9個（例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個）の核酸が欠失した塩基配列、

(ii) 配列番号：1で表される塩基配列（第106番目から第2460番目の塩基配列）に1～9個（例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個）の核酸が付加した塩基配列、

(iii) 配列番号：1で表される塩基配列中（第106番目から第2460番目の塩基配列）の1～9個（例えば、1～5個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個）の核酸が他の核酸で置換された塩基配列、

(iv) 上記 (i) ~ (iii) の組合せにより変異された塩基配列を含むポリヌクレオチドなどが挙げられる。

本明細書において、アミノ酸配列について「同一性」(相同性という場合もある)とは、比較される配列間において、各々の配列を構成するアミノ酸残基の一致の程度の意味で用いられる。比較対照のアミノ酸配列に対する所定のアミノ酸配列の有する同一性を計算する場合には、ギャップの存在およびアミノ酸の性質が考慮される (Wilbur, Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:726-730 (1983))。同一性の計算には、市販のソフトである BLAST(Altschul: J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990))、FASTA(Pearson: Methods in Enzymology 183:63-69 (1990))等を用いることができる。

「同一性」の数値はいずれも、当業者に公知の相同性検索プログラムを用いて算出される数値であればよく、例えば全米バイオテクノロジー情報センター (NCBI) の相同性アルゴリズム BLAST (Basic local alignment search tool) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>においてデフォルト (初期設定) のパラメーターを用いることにより、算出することができる。

本発明において、FGFR3 は、後述の変異型 FGFR3 を含むものである。

## (2) FGFR3 を過剰発現している細胞

本発明において、FGFR3 を過剰発現している細胞とは、例えば、正常細胞に比べて FGFR3 が相当量発現している細胞を挙げることができる。また、本発明において、FGFR3 を過剰発現している細胞とは、例えば、正常細胞に比べて FGFR3 が 1.5 倍以上、好ましくは 2 倍以上、より好ましくは 3 倍以上、さらに好ましくは 4 倍以上発現している細胞を挙げることができる。

また、正常な骨髄細胞は、FGFR3 をほとんど発現していないため (Nature Genetics., 1997, 16, 260-264.)、骨髄細胞において FGFR3 が検出された場合には、過剰発現していると判断することができる。

また、FGFR3 の過剰発現は、後述の t (4;14) 転座した細胞において、高頻度に観察される (Nature Genetics., 1997, 16, 260-264.)。

本発明において、FGFR3 を過剰発現している細胞は、好ましくは多発性骨髓腫の細胞である

FGFR3 の発現量は、例えば、細胞に発現する FGFR3 のタンパク質および／または mRNA を測定することにより解析することができる。

5 タンパク質の測定は、例えば、免疫化学的方法（例えば、免疫組織化学的方法、免疫沈降法、ウエスタンブロット、フローサイトメトリー、ELISA、RIA など）、質量分析による方法などがあげられ、好ましくは免疫化学的方法があげられ、特に好ましくはフローサイトメトリーがあげられる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

10 一方、mRNA の測定は、例えば、in situ ハイブリダイゼーション、ノーザンブロット解析、DNA マイクロアレイ、RT-PCR などの方法があげられ、好ましくは RT-PCR があげられる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

### (3) t(4;14) 転座した細胞

15 本発明において、t(4;14) 転座した細胞とは、14q32 の免疫グロブリン重鎖遺伝子(IgH) と 4p16 の FGFR3 遺伝子との転座を起こした細胞をいう(Nature Genetics., 1997, 16, 260-264.)。

t(4;14) 転座の有無は、例えば、PCR、RT-PCR、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) などの方法により解析することができる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

また、t(4;14) 転座の有無は、例えば、免疫化学的方法（例えば、免疫組織化学的方法、免疫沈降法、ウエスタンブロット、フローサイトメトリー、ELISA、RIA など）により解析することもできる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

25 本発明において、t(4;14) 転座した細胞は、好ましくは多発性骨髓腫の細胞である。

### (4) 変異型 FGFR3 を発現している細胞

本発明において、変異型 FGFR3 は、野生型の FGFR3 のアミノ酸配列、例えば、配列番号：3 で表されるアミノ酸配列のうち、一もしくは数個のアミノ酸が欠失、置換もしくは付加され、またはそれらの組み合わせにより変異されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、FGFR3 と実質的に同じ活性を有するポリペプチドを挙げることができる。また、変異型 FGFR3 は、好ましくは、野生型の FGFR3 のアミノ酸配列、例えば、配列番号：3 で表されるアミノ酸配列のうち、一個のアミノ酸が置換されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであって、FGFR3 と実質的に同じ活性を有するポリペプチドを挙げることができる。本発明において、変異型 FGFR3 を発現している細胞としては、上記のポリペプチドを発現している細胞を挙げができる。

変異型 FGFR3 は、例えば、下記 (i) ~ (ix) で表される配列を含むポリペプチドを挙げができる。

(i) 配列番号：2 で表されるアミノ酸配列のうち、248 番目のアルギニンが他のアミノ酸、好ましくはシステインに置換された (R248C) アミノ酸配列 (Nature Genetics., 1996, 13, 233-237., British Journal of Haematology., 2001, 114, 362-364)、

(ii) 配列番号：2 で表されるアミノ酸配列のうち、249 番目のセリンが他のアミノ酸、好ましくはシステインに置換された (S249C) アミノ酸配列 (Clinical Cancer Research., 2005, 11, 7743-7748., Human Molecular Genetics., 2005, 14, 1153-1160)、

(iii) 配列番号：2 で表されるアミノ酸配列のうち、370 番目のグリシンが他のアミノ酸、好ましくはシステインに置換された (G370C) アミノ酸配列 (Clinical Cancer Research., 2005, 11, 7743-7748., Human Molecular Genetics., 2005, 14, 1153-1160)、

(iv) 配列番号：2 で表されるアミノ酸配列のうち、371 番目のセリンが他のアミノ酸、好ましくはシステインに置換された (S371C) アミノ酸配列 (Human Molecular Genetics., 2005, 14, 1153-1160)、

(v) 配列番号：2 で表されるアミノ酸配列のうち、373 番目のチロシンが他の

アミノ酸、好ましくはシスティンに置換された (Y373C) アミノ酸配列 (Nature Genetics., 1997, 16, 260-264.)。

(vi) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列のうち、380番目のグリシンが他のアミノ酸、好ましくはアルギニンに置換された (G380R) アミノ酸配列 (Nature., 5 1994, 371, 252-254.)。

(vii) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列のうち、384番目のフェニルアラニンが他のアミノ酸、好ましくはロイシンに置換された (F384L) アミノ酸配列 (Blood. 2001, 97, 729-736.)。

(viii) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列のうち、391番目のアラニンが10 他のアミノ酸、好ましくはグルタミン酸に置換された (A391E) アミノ酸配列 (Clinical Cancer Research., 2005, 11, 7743-7748)。

(ix) 配列番号：2で表されるアミノ酸配列のうち、650番目のリジンが他のアミノ酸、好ましくはグルタミン酸、メチオニン、グルタミンまたはスレオニンに置換された (K650E、K650M、K650Q または K650T) アミノ酸配列 (Nature Genetics. 15 1997, 16, 260-264., Human Molecular Genetics., 2005, 14, 1153-1160)。

また、変異型 FGFR3 は、配列番号：2に記載されたアミノ酸配列において、上記の (i) ~ (ix) に示す置換を少なくとも一つ含むもの、すなわち、コドン 248、249、370、371、373、380、384、391 および 650 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むものを挙げることができる。例えば、配列番号：2で表されるアミノ酸配列のうち、248番目のアルギニンがシスティンに置換された変異部位、および 373 番目のチロシンがシスティンに置換された変異部位を含有するアミノ酸配列を含むポリペプチドは、変異型 FGFR3 に含まれる。

なお、本明細書中、アミノ酸のアルファベット表記は通常の 3 文字または 1 文字で表すことがある。また、数字の前に表示したアルファベットは、置換前のアミノ酸の1文字表記を示し、数字の後に表示したアルファベットは、置換後のアミノ酸の1文字表記を示し、数字はアミノ酸配列における当該アミノ酸の存在位置を示すことがある。例えば、上記の (i) に示すように、248番目のアルギニンがシスティンに置換

された場合は「R248C」と表示することがある。他の置換も同様であり、例えば、(ii) の 249 番目のセリンがシステインに置換された場合は「S249C」と、(v) の 373 番目のチロシンがシステインに置換された場合は「Y373C」と、(vii) の 384 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換された場合は「F384L」と、(ix) の 650 番目のリジンがグルタミン酸に置換された場合は「K650E」と、650 番目のリジンがメチオニンに置換された場合は「K650M」と表示することがある。

また、コドンに続く数字は、アミノ酸配列におけるアミノ酸の存在位置を示すことがある。例えば「コドン 248 のアミノ酸」は、アミノ酸配列において 248 番目のアミノ酸を意味する。

また、変異型 FGFR3 は、活性化変異型 FGFR3 が好ましい。活性化変異型 FGFR3 とは、リガンド非依存的に自己リン酸化を引き起こし、細胞内シグナルを活性化する変異型 FGFR3 をいう。

活性化変異型 FGFR3 は、例えば、下記 (a) ~ (c) で表される配列を含むポリペプチドを挙げることができる。

- (a) 配列番号：2 で表されるアミノ酸のうち、248 番目のアルギニンがシステインに置換された (R248C) アミノ酸配列、  
(b) 配列番号：2 で表されるアミノ酸のうち、373 番目のチロシンがシステインに置換された (Y373C) アミノ酸配列、  
(c) 配列番号：2 で表されるアミノ酸のうち、650 番目のリジンがグルタミン酸に置換された (K650E) アミノ酸配列。

なお、上記配列は、例示であり、活性化変異型 FGFR3 をこれに限定するものではない。活性化変異型 FGFR3 は (a) ~ (c) 以外の他の変異型 FGFR3 であってもよい。

FGFR3 の変異の有無は、FGFR3 の遺伝子配列または FGFR3 の転写産物である mRNA の配列を解析することにより調べることができる。配列の解析方法は、例えば、ジデオキシヌクレオチドチェーンターミネーション法 (Sanger et al. (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74: 5463) などを挙げることができる。適当な DNA シーケンサーを利用して配列を解析することも可能である。

また、FGFR3 の変異の有無は、例えば、in situ ハイブリダイゼーション、ノ-

ザンプロット解析、DNAマイクロアレイ、RT-PCR、SSCP-PCR (Single-Strand Conformation Polymorphism-PCR)などの方法により解析することもできる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

また、FGFR3の変異の有無は、例えば、免疫化学的方法（例えば、免疫組織化5学的方法、免疫沈降法、ウエスタンプロット、フローサイトメトリー、ELISA、RIAなど）により解析することもできる。これらの方法は、常法に従い行うことができる。

本発明において、変異型FGFR3を発現している細胞は、好ましくは多発性骨髄腫の細胞である。

10

### (5) 本発明の化合物

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

「ハロゲン原子」の好適な例としては、フッ素原子、塩素原子をあげることができ15る。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基(n-プロピル基)、2-プロピル基(i-プロピル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-ブチル基)、2-メチル-2-プロピル基(t-ブチル基)、1-ブチル基20(n-ブチル基)、2-ブチル基(s-ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシリル基、2-ヘキシリル基、3-ヘキシリル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基

などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基をあげることができる。

5 本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数が  
10 2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エチニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数が  
15 2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数が3~8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビシクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基（ノルボルニル基）、ビシクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル基などがあげられる。

25 「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の好適な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数が6~10個の芳香族性の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフ

チル基、インデニル基、アズレニル基などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリール基」の好適な例としては、フェニル基をあげることができる。

本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

- 5 本明細書において、「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソオンドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

本明細書において、「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (a) 環を構成する原子の数が3～10個であり、
- (b) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- 25 (c) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- (d) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1～3個含んでいてもよい、
- (e) 单環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に

窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基(i-ブトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基(t-ブトキシ基)、1-ブトキシ基(n-ブトキシ基)、2-ブトキシ基(s-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシリオキシ基、2-ヘキシリオキシ基、3-ヘキシリオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基、3,3-ジメチル-1-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3,3-ジメチル-2-ブトキシ基、2,3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」の好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ブロトキシ基、2-ブロトキシ基をあげることができる。

- 本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシリチオ基、2-ヘキシリチオ基、3-ヘキシリチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。
- 「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」の好適な例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)をあげることができる。
- 本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブロトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシリオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、ビシクロ[2. 1. 0]

ペンチルオキシ基、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシリオキシ基、ビシクロ[2. 1. 1]ヘキシリオキシ基、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプチルオキシ基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチルオキシ基(ノルボルニルオキシ基)、ビシクロ[3. 3. 0]オクチルオキシ基、ビシクロ[3. 2. 1]オクチルオキシ基、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」の好適な例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基をあげることができる。

本明細書において、「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシリアミノ基、2-ヘキシリアミノ基、3-ヘキシリアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-i-プロピルアミノ基、N, N-

ジー n - ブチルアミノ基、N, N - ジー i - ブチルアミノ基、N, N - ジー s - ブチルアミノ基、N, N - ジー t - ブチルアミノ基、N - エチル - N - メチルアミノ基、N - n - プロピル - N - メチルアミノ基、N - i - プロピル - N - メチルアミノ基、N - n - ブチル - N - メチルアミノ基、N - i - ブチル - N - メチルアミノ基、N - s - ブチル - N - メチルアミノ基、N - t - ブチル - N - メチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-7</sub>アシル基」とは、上記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1 - プロピルオキシカルボニル基、2 - プロピルオキシカルボニル基、2 - メチル - 2 - プロポキシカルボニル基などがあげられる。

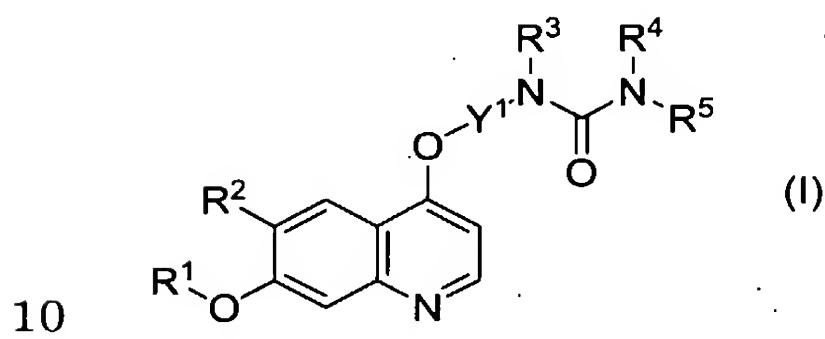
本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよい」ことを意味し、置換基の具体例としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、シリル基、メタンスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-7</sub>アシル基またはC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基などをあげることができる。ただし、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-7</sub>アシル

基およびC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

＜置換基群＞

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、  
5 C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基。

本発明において、一般式(I)で表される化合物は、以下のとおりである。



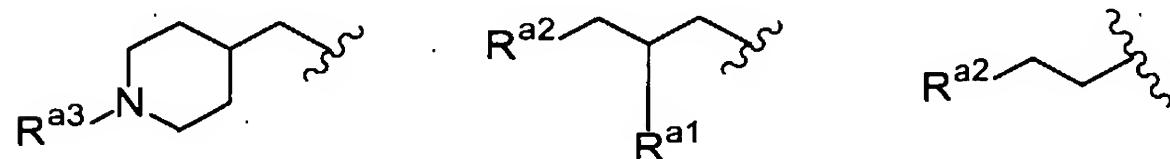
(i) R<sup>1</sup>

R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-C(=O)NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>C(=O)-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する。

R<sup>1</sup>の好適な例としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基があげられる。ただし、この場合、  
25 R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、

水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^1$ のより好適な例としては、メチル基または式



5 (式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基があげられる。

10  $R^1$ のさらに好適な例としては、メチル基または2-メトキシエチル基があげられる。

### (ii) $R^2$

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式-CO-NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup> (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^2$ の好適な例としては、シアノ基または式-CO-NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup> (式中、 $V^a$

<sup>11</sup> および  $V^{a12}$  は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基があげられる。

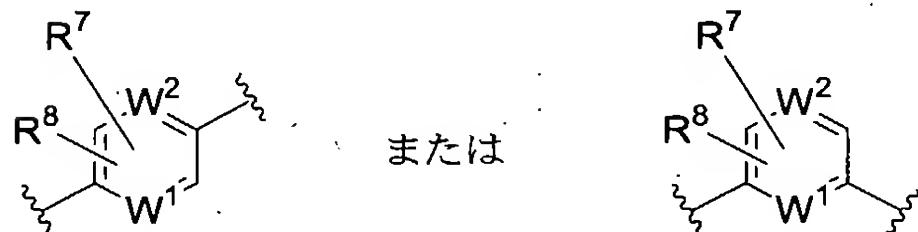
R<sup>2</sup> のより好適な例としては、シアノ基または式-CO NH  $V^{a16}$  (式中、  $V^{a16}$  は、水素原子、 C<sub>1-6</sub> アルキル基、 C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、 C<sub>1-6</sub> アルコキシ基または C<sub>3-8</sub> シクロアルコキシ基を意味する。ただし、  $V^{a16}$  は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および C<sub>1-6</sub> アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

R<sup>2</sup> のさらに好適な例としては、式-CO NH  $V^{a17}$  (式中、  $V^{a17}$  は、水素原子、 C<sub>1-6</sub> アルキル基または C<sub>1-6</sub> アルコキシ基を意味する。) で表される基があげられる。

10 R<sup>2</sup> のもっとも好適な例としては、式-CO NH  $V^{a18}$  (式中、  $V^{a18}$  は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基があげられる。

(iii) Y<sup>1</sup>

Y<sup>1</sup> は、式

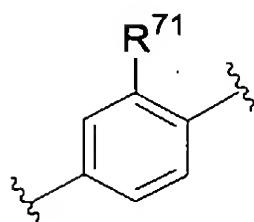


15

(式中、 R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アシリル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アルコキカルボニル基または式-CO NV<sup>d1</sup> V<sup>d2</sup> (式中、 V<sup>d1</sup> および V<sup>d2</sup> は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する。

Y<sup>1</sup> の好適な例としては、式



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基があげられる。

5 (iv)  $R^3$  および  $R^4$

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基を意味する。

$R^3$  および  $R^4$  の好適な例としては、水素原子があげられる。

(v)  $R^5$

$R^5$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^5$  の好適な例としては、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基があげられる。

$R^5$  のより好適な例としては、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または  $C_{6-10}$  アリール基（ただし、 $R^5$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。）

があげられる。

R<sup>5</sup>のさらに好適な例としては、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基があげられる。

5 また、一般式(I)で表される化合物の好適な例としては、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

10 N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-

15 -フルオロフェニル)ウレア、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

20 N-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N-((2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N-((2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (2 - フルオロ - 4 - ((6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-((2 R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

25 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミ

ノ) フエノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

15 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミドおよび

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

を挙げることができる。

さらに、一般式 (I) で表される化合物のより好適な例としては、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ

5 シ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7  
- メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

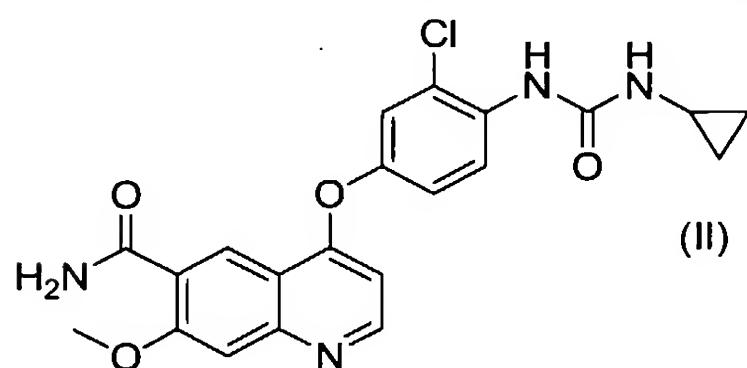
10 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7  
- メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

および

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) ア  
ミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドを挙げること  
15 ができる。

また、一般式 (I) で表される化合物のさらに好適な例としては、4 - (3 - ク  
ロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メト  
キシ - 6 - キノリンカルボキサミド (式 (II) 参照) を挙げることができる。

本発明の化合物の最も好適な例としては、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロ  
20 ピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカ  
ルボキサミドのメタンスルホン酸塩を挙げることができる。



一般式 (I) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第  
25 02/32872号パンフレット (W002/32872)、および国際公開第2005/0

63713号パンフレット (W02005/063713) に記載された方法によって製造することができる。

本発明において、一般式 (I) で表される化合物は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明において、本発明の化合物は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩およびギ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸塩などを挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシリルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基塩、アンモニウム塩などを挙げることができる。

また、本発明において、一般式 (I) で表される化合物は、これら化合物の溶媒和物および光学異性体が存在する場合もある。本発明において、本発明の化合物には、それらの溶媒和物および光学異性体が含まれる。溶媒和物は、例えば、水和物、非水和物などを挙げることができ、好ましくは水和物を挙げができる。溶媒は、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを挙げができる。

さらに、本発明において、一般式 (I) で表される化合物は、結晶でも無結晶でもよく、また、結晶多形が存在する場合には、それらのいずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよい。

また、本発明において、本発明の化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて一般式 (I) で表される化合物を生成する化合物をも包含する。

なお、本発明の化合物は、好ましくは FGFR3 のキナーゼ活性を阻害する活性（以下、「FGFR3 阻害活性」とも称する場合がある）を有する物質（FGFR3 阻害物質）である。本明細書において、「FGFR3 のキナーゼ活性」は FGFR3 が自己または他のタンパク質のチロシン残基をリン酸化する活性を意味する。

本発明の化合物の有する FGFR3 阻害活性の測定方法は、例えば、Cell free キナーゼアッセイ、ウエスタンプロット、細胞増殖アッセイ、生存アッセイなどがあげられる。細胞増殖アッセイは、例えば、トリチウムチミジン取り込み法、MTT 法、XTT 法 (cell counting kit-8 (同仁化学株式会社)) 、アラマーブルー法、ニュートラルレッド法、BrdU 法、Ki67 染色法、PCNA 染色法などがあげられる。生存アッセイは、例えば、TUNNEL 染色法、Caspase-3 切断検出法、PARP 切断検出法などがあげられる。これらの方法は、常法に従い行うことができる (Blood. 2005, 105, 2941-2948., Molecular Cancer Therapeutics. 2005, 4, 787-798.)。

以下、FGFR3 阻害活性の測定方法の一例について記載する。

FGFR3 阻害活性は、Cell free キナーゼアッセイによって測定することができる。FGFR3 は、常法に従い遺伝子工学的手法により作製することができる。例えば、*Baculovirus Expression System* の方法により、昆虫細胞 (*Spodoptera frugiperda* 9 (Sf9)) にヒトリコンビナント GST (glutathione S-transferase) 融合タンパク質、ヒトリコンビナントヒスチジンタグ融合タンパク質などとして発現させることができる。また、発現させたリコンビナントタンパク質は、アフィニティクロマトグラフィー (例えば、GSH-agarose (シグマ社製) または Ni-NTH-agarose (キアゲン社製) など) により精製することができる。タンパク質の純度および同定は、SDS-PAGE、銀染色および FGFR3 に対する特異的抗体を用いたウエスタンプロットにより確認することができる。

Cell free キナーゼアッセイは、以下の通りに行うことができる。

まず、プレート (例えば、96 ウエル、384 ウエルなど) の各ウエルに、標準反応液 20  $\mu$ l、ATP 溶液 5  $\mu$ l、被検物質 5  $\mu$ l、FGFR3 リコンビナントタンパク質 100 ng を含む溶液 10  $\mu$ l およびビオチン化修飾 Poly (Glu, Tyr)<sub>125</sub> ng を含む溶液 10  $\mu$ l の混合溶液を順次加えることができる。

このキナーゼ反応液 50  $\mu$ l には、60 mM HEPES-NaOH (pH7.5)、3 mM MgCl<sub>2</sub>、3 mM MnCl<sub>2</sub>、3  $\mu$ M Na-orthovanadate、1.2 mM DTT (dithiothreitol)、50  $\mu$ g/ml PEG (polyethylene glycol) 20000、1  $\mu$ M ATPなどを含ませることができる。このとき、ATP は、[ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP、[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP などの放射性同位体で標識した ATP を用いる

ことができる。

反応液を、一定時間インキュベーションした後、2% (v/v)  $H_3PO_4$  溶液 50  $\mu$ l を添加することにより反応を停止させることができる。

各ウエルは、適宜洗浄操作を行うことができる。

5 ATP の取り込み量を測定することにより FGFR3 阻害活性を評価することができる。上記の放射性同位体標識 ATP を用いた場合は、ATP の取り込み量は、プレート上に捕捉された放射活性をシンチレーションカウンターで測定することで評価することができる。

上記の方法により、本発明の化合物の FGFR3 阻害活性を評価することができる。

10

#### (6) 医薬組成物、治療剤、治療方法

本発明の医薬組成物は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための、本発明の化合物を含有する医薬組成物である。

本発明の医薬組成物は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含むことを特徴とする疾患に対する治療剤として使用することができる。前記疾患としては、例えば、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症などを挙げることができる。

また、本発明の医薬組成物は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む癌の治療用医薬組成物として有用であり、癌治療剤として使用することができる。

25 本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。

癌治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

前記 FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む癌の治療用医薬組成物の対象となる癌種は、例えば、多発性骨髄腫、膀胱癌および子宮頸癌などを挙げることができ、好ましくは多発性骨髄腫である。

5 本発明の医薬組成物は、生体、すなわち、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。本発明において、当該生体は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞のいずれかを有していてもよいし、これらのうち 2 つを有していてもよいし、あるいは、これらの全てを有して10 いてもよい。

本発明の治療剤は、本発明の化合物を含有するものであり、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤である。

本発明の治療剤は、好ましくは FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む疾患に対して使用される。

本発明の治療剤は、生体、すなわち、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

本発明の医薬組成物または治療剤を使用する場合、本発明の化合物の投与量は、  
20 症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤および種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重 60 Kg）1 日あたり 0.1～1000 mg、好ましくは 0.5～100 mg、さらに好ましくは 1～30 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

25 本発明の化合物を有効成分として含む医薬組成物または治療剤は、そのまま用いることもできるが、通常、適当な添加剤を混和し製剤化したものを使用することもできる。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩

壞剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせて使用することもできる。以下に上記添加剤の例を挙げる。

- 5 賦形剤：乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターク、マンニトール、ソルビトル、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム
- 結合剤：例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール
- 滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ
- 10 崩壊剤：結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターク、カルボキシメチルスタークナトリウム
- 15 着色剤：三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているもの
- 矯味矯臭剤：ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末
- 20 乳化剤または界面活性剤：ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル
- 溶解補助剤：ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、

クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド

懸濁化剤：前記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子。

5 等張化剤：ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール

緩衝剤：リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液

防腐剤：メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸

抗酸化剤：硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール

10 安定化剤：一般に医薬に使用されるもの

吸收促進剤：一般に医薬に使用されるもの

また、必要に応じて、ビタミン類、アミノ酸等の成分を配合してもよい。

また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤等の経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の外用剤または注射剤を挙げ  
15 ことができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化することができる。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、  
20 界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸收促進剤を適宜組み合わせて製剤化することができる。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸收促進剤を適宜組み合わせて製剤化することができる。注射剤は、点滴、筋注、皮下注、皮内  
25 注、静注などの方法で使用することができる。

本発明は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体

に対して本発明の化合物を有効量投与することを特徴とする、疾患の治療方法をも含むものである。本発明において、上記疾患は、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患であることが好ましい。

5 また、本発明は、本発明の化合物を患者に有効量投与することを特徴とする、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療方法を含むものである。

本発明の治疗方法において、本発明の化合物の投与経路および投与方法は特に  
10 限定されないが、上記本発明の医薬組成物または治療剤の記載を参照することができる。

本発明は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型  
15 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体  
に対して投与するための、医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用を含  
むものである。本発明の使用において、上記医薬組成物は、多発性骨髄腫、膀胱  
癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形  
成症から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤として有用である。

また、本発明は、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成  
20 不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも  
一つの疾患に対する治療剤の製造のための本発明の化合物の使用を含むものである。

本発明は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型  
25 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体  
に対して投与するための、医薬組成物のための本発明の化合物を含むものである。  
本発明において、上記医薬組成物は、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低  
形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症から選択される少

なくとも一つの疾患に対する治療剤として有用である。

また、本発明は、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための本発明の化合物を含むものである。

5

さらに、本発明により、本発明の化合物を含有する FGFR3 阻害剤が提供される。

FGFR3 阻害剤は、FGFR3 のキナーゼ活性を阻害する作用を有するものである。

本発明の化合物は、上記のとおりであるが、好ましくは 4-(3-クロロ-4-  
10 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6  
-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれ  
らの溶媒和物である。

本発明の FGFR3 阻害剤の有する FGFR3 阻害活性は、前述のように測定するこ  
ができる。

本発明の FGFR3 阻害剤は、本発明の化合物をそのまま用いることもできるし、  
15 前記の適当な添加剤を混和し、製剤化したものを使用することもできる。

FGFR3 阻害剤の用法、用量は、上記の医薬組成物の記載を参照することができる。

また、本発明には、FGFR3 阻害剤の製造のための一般式 (I) で示される化合物、  
もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用も含まれ  
20 る。

また、本発明には、FGFR3 阻害剤のための一般式 (I) で示される化合物、もし  
くはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物も含まれる。

さらに、本発明には、一般式 (I) で示される化合物、もしくはその薬理学的に  
許容される塩、またはそれらの溶媒和物による、FGFR3 の阻害方法、好ましくは  
25 FGFR3 キナーゼの阻害方法も含まれる。本発明の方法において、当該化合物等の  
用法、用量は特に限定されないが、上記の医薬組成物の記載を参照することができる。

## 2. 感受性を予測する方法

本発明は、細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標として、患者が本発明の化合物に対して高感受性であるか否かを予測する方法を提供する。

5 本発明の方法において、患者は、好ましくは多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の患者である。また、患者は、好ましくは癌患者であり、より好ましくは多発性骨髄腫、膀胱癌または子宮頸癌の患者であり、特に好ましくは多発性骨髄腫の患者である。

10

(1) 細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定する工程

本工程において、細胞は、患者より取り出された細胞が好ましい。そして、細胞は、例えば、患者より外科的処置（例えば、バイオプシー、骨髄穿刺など）にて摘出することにより得ることができる。

細胞は、腫瘍細胞であることが好ましい。また、遺伝的な変異に起因する、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症では、細胞は、血液細胞を使用することが好ましい。

腫瘍の種類は、例えば、多発性骨髄腫、膀胱癌および子宮頸癌などを挙げることができ、好ましくは多発性骨髄腫である。

FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無は、「1. 本発明の医薬組成物、治療剤および治療方法」で記載した方法により測定することができる。

本工程では、FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無のうち、いずれかを測定してもよいし、これらのうち 2 つを選択して測定してもよいし、あるいは、これらの全てを測定してもよい。

(2) 患者が本発明の化合物に対して高感受性であるか否かを予測する工程

本工程では、好ましくは(1)で測定した細胞中のFGFR3の発現量、t(4;14)転座の有無およびFGFR3の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標として、患者が本発明の化合物に対して高感受性であるか否かを予測することができる。すなわち、測定した細胞において、FGFR3を過剰発現している場合、t(4;14)転座している場合、変異型FGFR3を発現している場合の少なくとも一つに該当するときは、患者が本発明の化合物に対して高感受性であると判断することができる。なお、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞、または変異型FGFR3を発現している細胞の意味は、「1. 本発明の医薬組成物、治療剤および治療方法」で述べたとおりである。

10 本発明の別の態様として、(1)の測定結果を指標に用いて、本発明の化合物に対する細胞の感受性を分析する方法をあげることができる。(1)の測定結果から、細胞が、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞および変異型FGFR3を発現している細胞の少なくとも一つに該当するときは、当該細胞は、これらのいずれにも該当しない細胞に比べて本発明の化合物に対する高い感受性を示すと15 判断することができる。

また、本発明の別の態様として、(1)の測定結果を指標に用いて、本発明の化合物に対して高感受性を示す細胞または患者を選択する方法をあげることができる。(1)の測定結果から、細胞が、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞および変異型FGFR3を発現している細胞の少なくとも一つに該当する20 ときは、上記の通り、当該細胞または当該細胞を有する患者は本発明の化合物に対する高感受性を示すと判断できる。したがって、このような細胞または患者を、本発明の化合物に対する高感受性を示す細胞または患者として選択することができる。

また、本発明の別の態様として、(1)の測定結果を指標に用いて、本発明の化合物に対する感受性を分析し、分析結果によって患者を分類する方法をあげることができる。すなわち、本発明の方法において、(1)の測定結果から、上記のように本発明の化合物に対する感受性を分析し、この分析結果に基づいて、細胞を25 分類することができる。例えば、細胞を、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)

転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞の少なくとも一つに該当するグループと、上記のいずれにも該当しないグループとに分類することができる。あるいは、細胞を、本発明の化合物に対して高感受性を示すグループと、それ以外のグループとに分類することができる。

5 また、本発明の別の態様として、(1) の測定結果から、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞から選択される少なくとも一つを有する患者を選択することを含む、本発明の化合物の投与対象となる患者を選択する方法をあげることができる。FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞から選択  
10 される少なくとも一つを有する患者は、本発明の化合物の投与対象となる。

また、本発明の別の態様として、(1) の測定結果から、患者に対する本発明の化合物の治療効果を予測する方法をあげることができる。本発明の方法において、  
15 (1) の測定の結果、細胞が、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞の少なくとも一つに該当するときは、  
本発明の化合物に対して高い感受性を示すと判断できるため、当該細胞または当該細胞を有する患者における当該物質の治療効果は高いと予測することができる。

また、本発明には、患者の本発明の化合物に対する感受性の程度を予測するために、当該患者由来の細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定する方法が含まれ  
20 る。当該測定方法は、上記 (1) に示すとおりである。

FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無のうち、いずれかをまたは 2 以上を測定することにより、患者の本発明の化合物に対する感受性の程度を予測することが可能となる。

本工程において、本発明の化合物は、前述のとおりであるが、好ましくは 4 -  
25 (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -  
7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である。

本発明に係る方法は、本発明の化合物を患者に投与する前に、当該患者におけ

る本発明の化合物の有効性の程度を予測するのに用いることができる。そして、本発明の化合物の有する効果をより期待できる患者を選択して、疾患の治療を行うことができる。したがって、本発明は、臨床上非常に有用である。

本発明は、本発明の方法に用いるための、FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無 5 および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定するための検査用キットを提供する。本発明の検査用キットは、測定において使用される上記試薬を含むものである。本発明の検査用キットにより、患者が本発明の化合物に対して高感受性であるか否かを予測することができる。

また、本発明は、上記予測のための当該検査用キットの使用も含む。

10

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

#### [実施例1]

15 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの FGFR3 阻害活性は、ProQinase 社 (Freiburg, GmbH) への委託試験として実施された。FGFR3 阻害活性は、具体的には、下記のように測定した。

FGFR3 キナーゼは、Baculovirus Expression System の方法により、昆虫細胞 20 (*Sondoptea frugiperda* 9 (Sf9)) にヒトリコンビナント GST 融合タンパク質として発現させた。発現させたリコンビナントタンパク質は、GSH-agarose (シグマ社製) または Ni-NTH-agarose (キアゲン社製) を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。タンパク質の純度および同定は、SDS-PAGE 銀染色ならびに FGFR3 キナーゼに対する特異的抗体を用いたウエスタンプロット法により 25 確認した。

キナーゼアッセイは、以下の通りに行った。

まず、96 ウエル FlashPlate (Perkin Elmer/NEM 社製) の各ウエルに、標準反応液 20 μl、ATP 溶液 (H<sub>2</sub>O で希釈) 5 μl、被検物質 5 μl (10 % ジメチルスル

ホキシド水溶液)、FGFR3 リコンビナントタンパク質 100 ng を含む溶液 10  $\mu$ l およびビオチン化修飾 Poly (Glu, Tyr)<sub>4:1</sub> 125 ng を含む溶液 10  $\mu$ l の混合溶液を順次加えた。

なお、被検物質としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩を用いた。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩は、国際公開第 02/32872 号パンフレット (WO02/32872) および国際公開第 2005/063713 号パンフレット (WO2005/063713) の記載に基づいて製造した。

このキナーゼ反応液 50  $\mu$ l には、60 mM HEPES-NaOH (pH7.5)、3 mM MgCl<sub>2</sub>、3 mM MnCl<sub>2</sub>、3  $\mu$ M Na-orthovanadate、1.2 mM DTT、50  $\mu$ g/ml PEG<sub>20000</sub>、1  $\mu$ M [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP が含まれていた。

反応液を、30 °Cで80分間インキュベーションした後、2% (v/v) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 溶液 15 50  $\mu$ l を添加することにより反応を停止させた。

96 ウエルプレートを、0.9% (w/v) の NaCl 溶液 200  $\mu$ l により 2 回洗浄および吸引を行った。

<sup>33</sup>P<sub>i</sub> の取り込み量は、プレート上に捕捉された放射活性を microplate scintillation counter (Microbeta, Wallac 製) により測定することで評価した。

操作は、Beckman Coulter/Sagian robotic system により行われた。

FGFR3 キナーゼ活性を 50 % 阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) は、各濃度 (10  $\mu$ M から 0.0003  $\mu$ M まで 10 ポイント) における <sup>33</sup>P 比放射活性を用いて、Prism 3.03 (Windows (登録商標), Graphpad, San Diego, California, USA) を用いて算出した。

その際、FGFR3 タンパク質を含まず基質 Poly (Glu, Tyr)<sub>4:1</sub> のみを添加した場合の値を 0 % 値とし、被検物質を添加しないで FGFR3 タンパク質と基質 Poly (Glu, Tyr)<sub>4:1</sub> を添加した場合の値を 100 % 値とした。

各濃度の被検物質存在下におけるキナーゼ活性は、それぞれの放射活性の値か

ら 0 % 値を差し引いた値が、 100 % 値から 0 % 値を引いた値に対して何パーセントに相当するかにより評価した。

その結果、 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、 FGFR3 キナーゼ阻害活性を有すること ( $IC_{50} = 140 \text{ nM}$ ) が明らかになった。

また、前述のように、FGFR3 阻害物質は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つに対して細胞増殖抑制およびアポトーシスを引き起こし、前記細胞を含む生体に対して効果（例えば、抗腫瘍効果など）を示すことが示されている。

さらに、前述のように、FGFR3 阻害物質は、多発性骨髓腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症に対して有効であると考えられる。

この結果および前記知見から、本発明の化合物は、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して、より有効な効果を期待できることが示された。

また、本発明の化合物は、多発性骨髓腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対して、より有効な効果を期待できることが示された。

また、細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定し、測定した細胞中の FGFR3 の発現量、t(4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無のいずれか、またはこれらの組み合わせを指標とすることにより、患者に化合物を投与することなく、本発明の化合物の効果を予測することが可能となるため、当該化合物による効果をより期待できる患者を選択することができ、患者の QOL に貢献することが可能となつた。

## [参考例]

本発明の化合物の一つである4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製剤の製造法を以下に参考例として記載する。

## 5 (医薬組成物の製造)

## (1) 1mg錠

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶

(C) (以下、「結晶(C)」と称する場合がある。なお、結晶(C)は、W02005/063713

10 の実施例7に記載の方法に従って製造したものである。) 2.4gと無水軽質ケイ酸

(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標) 200、日本エロジル株式会社) 192gを20Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール

(賦形剤、東和化成工業株式会社) 1236g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 720g、ヒドロキシプロピルセ

15 ルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 72gを加えて混合

した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶(C)を含有する造粒物を得た。

この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒

を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名

Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 120g、フマル酸ステアリルナトリウム

20 (滑沢剤、JRS Pharma LP) 36gを20Lタンブラーミキサーに入れて混合後、

打錠機で製錠し、1錠あたり総質量100mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライイエロー(OPADRY 03F42069

YELLOW、日本カラコン株式会社)水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量105mgのコーティング錠を得た。

## 25 (2) 10mg錠

結晶(C) 60gと無水軽質ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標) 200、日本エロジル株式会社) 192gを20Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 1200

g、結晶セルロース（賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社）720 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社）72 gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶（C）を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60℃）で乾燥後、5 パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）120 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）36 gを20 Lタンブラー・ミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400 mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパド10 ライエロー（OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社）水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量411 mgのコーティング錠を得た。

### （3）100 mg錠

結晶（C）31.4 gと無水軽質ケイ酸（ゲル化防止剤、商品名AEROSIL 15 （登録商標）200、日本アエロジル株式会社）4 gを1 Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム（賦形剤、協和化学工業株式会社）40.1 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名L-HPC（LH-21）、信越化学工業株式会社）10 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社）3 gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶（C）を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60℃）で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）10 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）1.5 gを混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400 mgの20 錠剤を得た。25

### 産業上の利用の可能性

本発明により、FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞および変

異型 FGFR3 を発現している細胞のうち、少なくとも一つを含む生体に対して、より有効に効果を発揮する医薬組成物および治療方法が提供される。

すなわち、本発明により、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも 5 一つを含む生体に対して投与するための本発明の化合物を含有する医薬組成物、前記生体に対して本発明の化合物を有効量投与することを特徴とする疾患の治疗方法、前記医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用ならびに前記医薬組成物のための本発明の化合物が提供される。

また、本発明により、本発明の化合物を含有する、多発性骨髓腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤、治疗方法、前記治療剤の製造のための本発明の化合物の使用および前記治療剤のための本発明の化合物が提供される。

さらに、本発明により、FGFR3 阻害剤が提供される。

15 また、本発明により、本発明の化合物の効果を予測する方法が提供される。

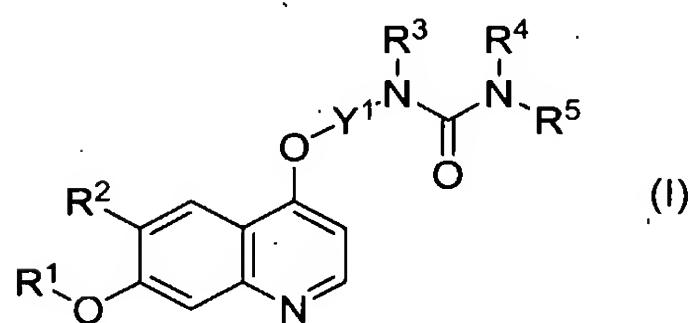
より詳細には、本発明の化合物の効果は、細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無のうち、少なくとも一つを指標とすることにより予測することが可能となった。

本発明に係る方法により、患者に化合物を投与することなく、効果を予測することが可能となるため、当該化合物による効果をより期待できる患者を選択することができ、患者の QOL に貢献することが可能となった。

## 請求の範囲

1. FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を  
5 発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための、下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

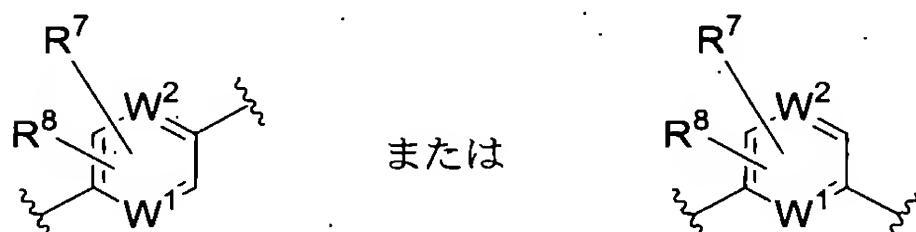
## 一般式 (I)



[式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；  
20 R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有し

ていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；  $V^{d12}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

$Y^1$  は、式



または

(式中、  $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、二トロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシリル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基または式  $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、  $V^{d1}$  および  $V^{d2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

$W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

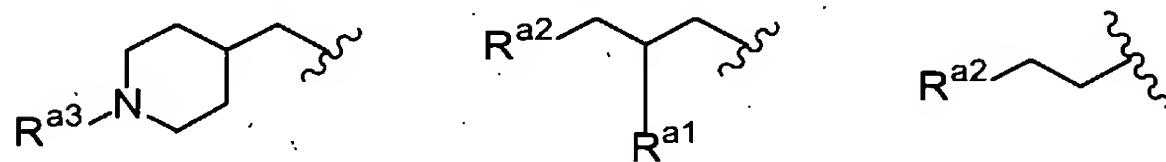
$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロア

ルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~7アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~7アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~6アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~6アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>~8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~10アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

2. R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~6アルキル基（ただし、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~6アルキル基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1</sub>~6アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ基およびジ-C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。）である、請求項1に記載の医薬組成物。

3. R<sup>1</sup>がメチル基または式



（式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

20 4. R<sup>1</sup>がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項1に記載の医薬組成物。

5. R<sup>2</sup>がシアノ基または式-C≡N V<sup>a11</sup> V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~6アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~6アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>~8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~10アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、

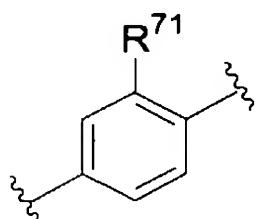
水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

6.  $R^2$ がシアノ基または式—CONHV<sup>a16</sup>（式中、 $V^{a16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{a16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。）で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

15 7.  $R^2$ が式—CONHV<sup>a17</sup>（式中、 $V^{a17}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。）で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

8.  $R^2$ が式—CONHV<sup>a18</sup>（式中、 $V^{a18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。）で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

20 9.  $Y^1$ が式



（式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。）で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

10.  $R^3$ および $R^4$ が水素原子である、請求項1に記載の医薬組成物。

25 11.  $R^5$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基（ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からな

る群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

12.  $R^5$  がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

5 13. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

$N - (4 - (6 - \text{シアノ} - 7 - (2 - \text{メトキシエトキシ}) - 4 - \text{キノリル})$   
オキシ-2-フルオロフェニル) - N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、

10  $N - (2 - \text{クロロ} - 4 - ((6 - \text{シアノ} - 7 - ((1 - \text{メチル} - 4 - \text{ピペリジル}) \text{メトキシ}) - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}) \text{フェニル}) - N' - \text{シクロプロピル}$   
ウレア、

$N - (4 - ((6 - \text{シアノ} - 7 - (((2R) - 3 - (\text{ジエチルアミノ}) - 2 - \text{ヒドロキシプロピル}) \text{オキシ}) - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}) \text{フェニル}) - N'$   
- (4-フルオロフェニル) ウレア、

15  $N - (4 - ((6 - \text{シアノ} - 7 - (((2R) - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - (1 - \text{ピロリジノ}) \text{プロピル}) \text{オキシ}) - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}) \text{フェニル}) - N'$   
- (4-フルオロフェニル) ウレア、

$4 - (3 - \text{クロロ} - 4 - (\text{シクロプロピルアミノカルボニル}) \text{アミノフェノキシ}) - 7 - \text{メトキシ} - 6 - \text{キノリンカルボキサミド}$ 、

20  $4 - (3 - \text{クロロ} - 4 - (\text{シクロプロピルアミノカルボニル}) \text{アミノフェノキシ}) - 7 - (2 - \text{メトキシエトキシ}) - 6 - \text{キノリンカルボキサミド}$ 、

$N - \text{シクロプロピル} - 4 - (3 - \text{クロロ} - 4 - (((\text{シクロプロピルアミノ}) \text{カルボニル}) \text{アミノ}) \text{フェノキシ}) - 7 - \text{メトキシ} - 6 - \text{キノリンカルボキサミド}$ 、

25  $N - (2 - \text{メトキシエチル}) - 4 - (3 - \text{クロロ} - 4 - (((\text{シクロプロピルアミノ}) \text{カルボニル}) \text{アミノ}) \text{フェノキシ}) - 7 - \text{メトキシ} - 6 - \text{キノリンカルボキサミド}$ 、

$N - (2 - \text{フルオロエチル}) - 4 - (3 - \text{クロロ} - 4 - (((\text{シクロプロピ$

ルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (2 - フルオロ - 4 - ((6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロ

ピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (1 - プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 4 - (3 - クロロ - 4 - (c i s - 2 - フルオローシクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) ア

ミノ) フエノキシ) - 7 - ((2R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

20 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロ - フエノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) ア

ミド

および

N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

14. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

15. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

16. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

ルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

17. 変異型 FGFR3 が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、コドン 248、249、370、371、373、380、384、391 および 650 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むものである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

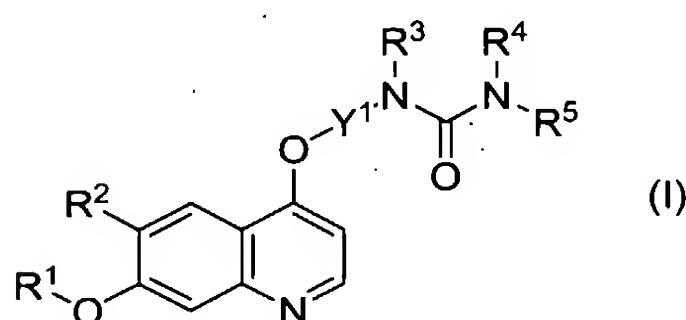
18. 変異型 FGFR3 が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、R248C、S249C、G370C、S371C、Y373C、G380R、F384L、A391E、K650E、K650M、K650Q および K650T からなる群から選択される少なくとも一つの変異を含むポリペプチドである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

19. 細胞が、多発性骨髄腫の細胞である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20. 生体が、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の患者である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

21. 下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する多発性骨髄腫に対する治療剤。

### 一般式 (I)

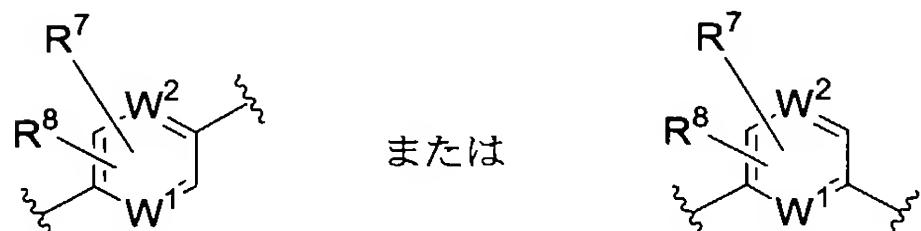


20 [式 (I) 中、R<sup>1</sup> は、式 -V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup> (式中、V<sup>1</sup> は、置換基を有してもよい C<sub>1-6</sub> アルキレン基を意味する; V<sup>2</sup> は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 -C(=O)NR<sup>6</sup>- で表される基、式 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>- で表される基、式 -NR<sup>6</sup>S(=O)<sub>2</sub>- で表される基、式 -N(R<sup>6</sup>)CO- で表される基または式 -NR<sup>6</sup>- で表される基を意味する (式中、R<sup>6</sup> は、水素原子、置換基を有してもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基または置換基を有

してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^3$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^2$  は、シアノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式-C $\text{O} \text{N} V^{a11} V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{a12}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する;

$Y^1$  は、式



(式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換

基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

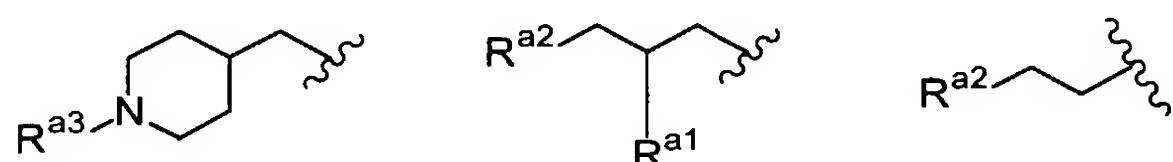
W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

22. R<sup>1</sup>が  $C_{1-6}$  アルキル基（ただし、R<sup>1</sup>は  $C_{1-6}$  アルキル基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。）である、請求項 21 に記載の治療剤。

23. R<sup>1</sup>がメチル基または式



（式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味す

る； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基である、請求項21に記載の治療剤。

24.  $R^1$ がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項21に記載の5 治療剤。

25.  $R^2$ がシアノ基または式-C<sub>1-6</sub>CONV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

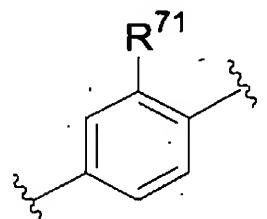
26.  $R^2$ がシアノ基または式-C<sub>1-6</sub>CONHV<sup>a16</sup>（式中、V<sup>a16</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。ただし、V<sup>a16</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有置いてもよい。）で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

27.  $R^2$ が式-C<sub>1-6</sub>CONHV<sup>a17</sup>（式中、V<sup>a17</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する。）で表される基である、請求項21に記載の治療剤。

28.  $R^2$ が式-C<sub>1-6</sub>CONHV<sup>a18</sup>（式中、V<sup>a18</sup>は、水素原子、メチル基またはメ

トキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

29.  $Y^1$  が式



(式中、 $R^{71}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

30.  $R^3$  および  $R^4$  が水素原子である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

31.  $R^5$  が水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または $C_{6-10}$  アリール基 (ただし、 $R^5$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

32.  $R^5$  がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

33. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

N - (4 - (6 -シアノ -7 - (2 -メトキシエトキシ) -4 -キノリル) オキシ -2 -フルオロフェニル) -N' - (4 -フルオロフェニル) ウレア、  
N - (2 -クロロ -4 - ((6 -シアノ -7 - ((1 -メチル -4 -ピペリジル) メトキシ) -4 -キノリル) オキシ) フェニル) -N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - ((6 -シアノ -7 - (((2 R) -3 - (ジエチルアミノ) -2 -ヒドロキシプロピル) オキシ) -4 -キノリル) オキシ) フェニル) -N' - (4 -フルオロフェニル) ウレア、

N - (4 - ((6 -シアノ -7 - (((2 R) -2 -ヒドロキシ -3 - (1 -ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4 -キノリル) オキシ) フェニル) -N' - (4 -フルオロフェニル) ウレア、

4 - (3 -クロロ -4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ

キシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -

7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

10 N 6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオロ-シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

20 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

25 4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ

－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－フルオロ－4－(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)

－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)

5 フェノキシ)－7－((2R)－2－ヒドロキシ－3－(1－ピロリジノ)プロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2R)－3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシプロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

10 N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2R)－3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシプロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2R)－2－ヒドロキシ－3－(1－ピロリジノ)プロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2R)－2－ヒドロキシ－3－(1－ピロリジノ)プロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

20 N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((1－メチル－4－ピペリジル)メトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((1－メチル－4－ピペリジル)メトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

25 N－(4－(6－シアノ－7－(2－メトキシエトキシ)－4－キノリル)オキシ－2－フルオロフェニル)－N'－シクロプロピルウレア、

N－(4－(6－シアノ－7－(3－(4－モルホリノ)プロポキシ)－4－キノリル)オキシフェニル)－N'－(3－(メチルスルホニル)フェニル)

ウレア、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル)アミド

および

15 N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル)-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項21に記載の治療剤。

34. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

20 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)

アミノ) フエノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

3 5. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま

5 たはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

3 6. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま

10 たはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 2 1 に記載の治療剤。

3 7. 多発性骨髄腫が、FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む多発性骨髄腫である、請求項 2 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の治療剤。

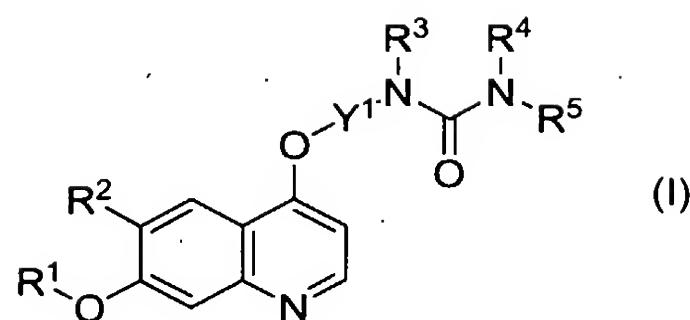
3 8. 変異型 FGFR3 が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、コドン 248、249、370、371、373、380、384、391 および 650 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むものである、請求項 3 7 に記載の治療剤。

3 9. 変異型 FGFR3 が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、R248C、

S249C、G370C、S371C、Y373C、G380R、F384L、A391E、K650E、K650M、K650Q および K650T からなる群から選択される少なくとも一つの変異を含むポリペプチドである、請求項 3 7 に記載の治療剤。

25 4 0. 下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤。

## 一般式 (I)

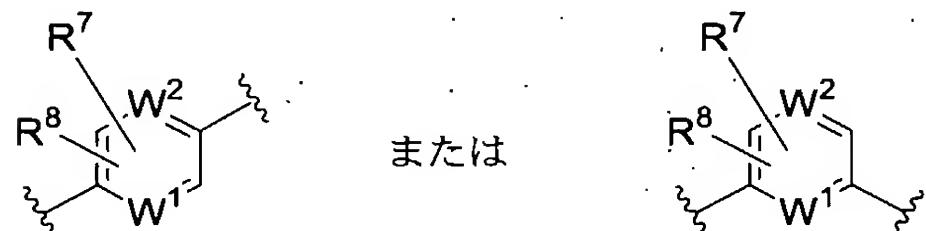


[式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>

-<sub>8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基または置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する;

Y<sup>1</sup> は、式



(式中、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アシル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アルコキシカルボニル基または式 -CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup> (式中、V<sup>d1</sup> および V<sup>d2</sup> は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。) で表される基を意味する;

W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する;

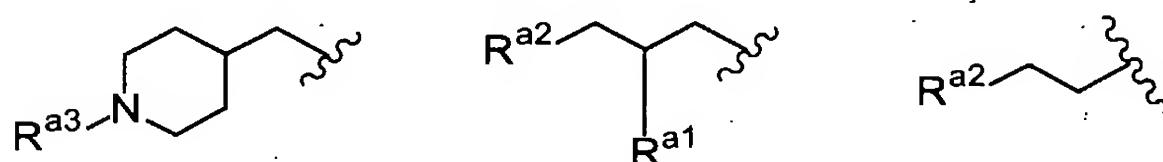
R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アシル基または置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アルコキシカルボニル基を意味する;

R<sup>5</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリ

ール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

4 1. R<sup>1</sup>がC<sub>1～6</sub>アルキル基（ただし、R<sup>1</sup>はC<sub>1～6</sub>アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1～6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基およびジ-C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。）である、請求項40に記載の治療剤。

4 2. R<sup>1</sup>がメチル基または式



10 (式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基である、請求項40に記載の治療剤。

4 3. R<sup>1</sup>がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項40に記載の治療剤。

4 4. R<sup>2</sup>がシアノ基または式-C≡N V<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1～6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3</sub>

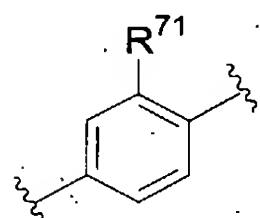
$-_8$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

4 5.  $R^2$  がシアノ基または式  $-C\equiv N H V^{a16}$  (式中、 $V^{a16}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基または $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{a16}$  は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

5 4 6.  $R^2$  が式  $-C\equiv N H V^{a17}$  (式中、 $V^{a17}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

10 4 7.  $R^2$  が式  $-C\equiv N H V^{a18}$  (式中、 $V^{a18}$  は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

4 8.  $Y^1$  が式



15 (式中、 $R^{71}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

4 9.  $R^3$  および $R^4$  が水素原子である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

5 0.  $R^5$  が水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または $C_{6-10}$  アリール基 (ただし、 $R^5$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

5 1.  $R^5$  がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

5 2. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル)

オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、  
N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジ  
ル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピル  
ウレア、

5 N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-  
ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'  
-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-  
ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'  
-(4-フルオロフェニル)ウレア、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノ  
キシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノ  
キシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

15 N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)  
カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサ  
ミド、

N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピ  
ルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリン  
20 カルボキサミド、

N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピル  
アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリン  
カルボキサミド、

25 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カル  
ボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボ  
ニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボ

ニル) アミノ) フエノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-(2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-(2-ヒドロキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

5 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル) オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-(2-エトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ) -7-(2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N 6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25 4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボ

ニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - (2-メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - (4 - モルホリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジ

ノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

10 N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロ - フエノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

25 N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 40 に記載の治療剤。

5 3. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま

たはそれらの溶媒和物が、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

10 および

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

15 5 4. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

20 5 5. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 4 0 に記載の治療剤。

25 5 6. 疾患が、FGFR3 を過剰発現している細胞、t (4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む疾患である、請求項 4 0 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の治療剤。

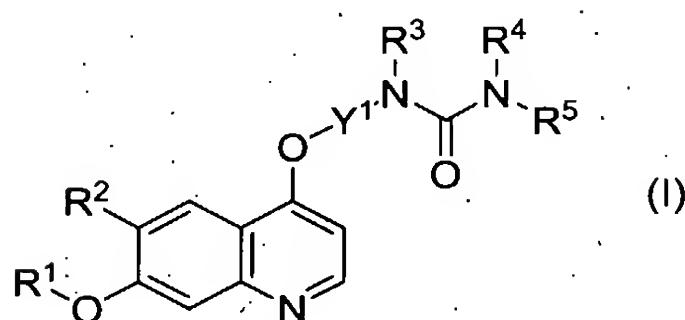
5 7. 変異型 FGFR3 が、配列番号： 2 に記載されたアミノ酸配列において、コドン 248、249、370、371、373、380、384、391 および 650 のアミノ酸からなる

群から選択される少なくとも一つのアミノ酸が他のアミノ酸に置換された変異部位を含むものである、請求項 5 6 に記載の治療剤。

5 8. 変異型 FGFR3 が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、R248C、S249C、G370C、S371C、Y373C、G380R、F384L、A391E、K650E、K650M、K650Q および K650T からなる群から選択される少なくとも一つの変異を含むポリペプチドである、請求項 5 6 に記載の治療剤。

5 9. FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする疾患の治疗方法。

一般式 (I)

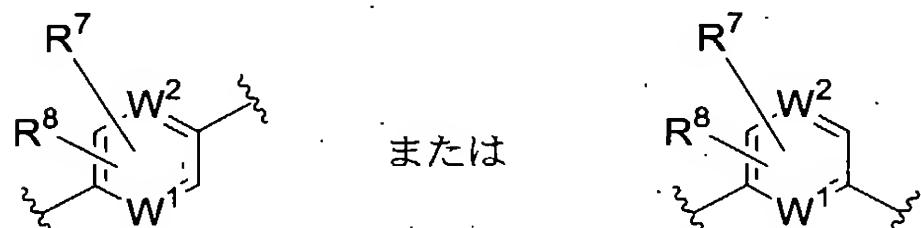


[式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO.NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される

基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-C  
5 O N V<sup>a11</sup> V<sup>a12</sup> (式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していて  
てもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有して  
いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意  
味する。) で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



または

(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有して  
いてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-C O N V<sup>d1</sup> V<sup>d2</sup> (式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>  
25 は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有して  
いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

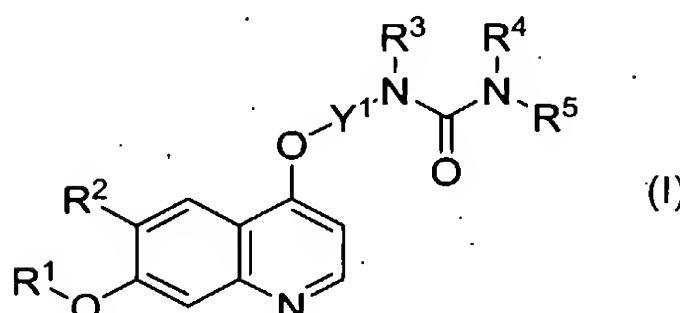
W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>~<sub>6</sub> アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>~<sub>6</sub> アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>3</sub>~<sub>8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>~<sub>7</sub> アシル基または置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>~<sub>7</sub> アルコキカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>~<sub>6</sub> アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2</sub>~<sub>6</sub> アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>3</sub>~<sub>8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>6</sub>~<sub>10</sub> アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

60. 下記一般式(I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする多発性骨髓腫の治療方法。

### 一般式 (I)

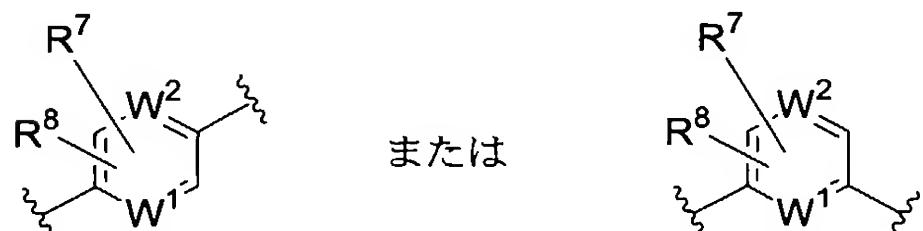


[式 (I) 中、R<sup>1</sup> は、式 - V<sup>1</sup> - V<sup>2</sup> - V<sup>3</sup> (式中、V<sup>1</sup> は、置換基を有していてもよい C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup> は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 - CONR<sup>6</sup> - で表される基、式 - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> - で表される基、式 - NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub> - で表される基、式 - NCO - で表される基または式 - NR<sup>6</sup> - で表される基を意味する (式中、R<sup>6</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル基または置換基を有していてもよい C<sub>3</sub>~<sub>8</sub> シクロアルキル基を意味する。)；V<sup>3</sup> は、水素原子、置換

基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキカルボニル基または式-C=O-NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>(式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



または

(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、二トロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>

$-_6$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$

$-_7$  アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>

は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキ

ル基を意味する。）で表される基を意味する；

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有し

いてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキ

ル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有してい

てもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有し

いてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニ

ル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してい

てもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリ

ール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味す

る。]

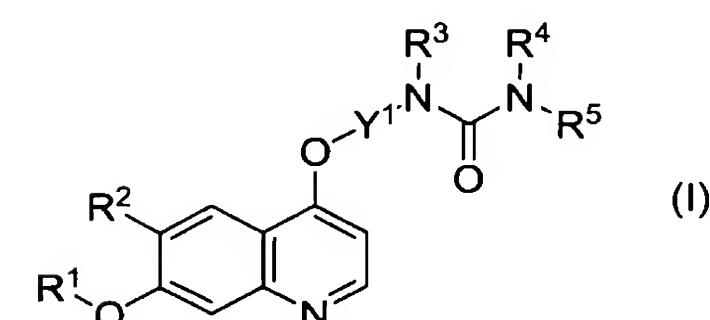
6 1. 下記一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、

またはそれらの溶媒和物を患者に有効量投与することを特徴とする、膀胱癌、

子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成

症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の治療方法。

### 一般式 (I)

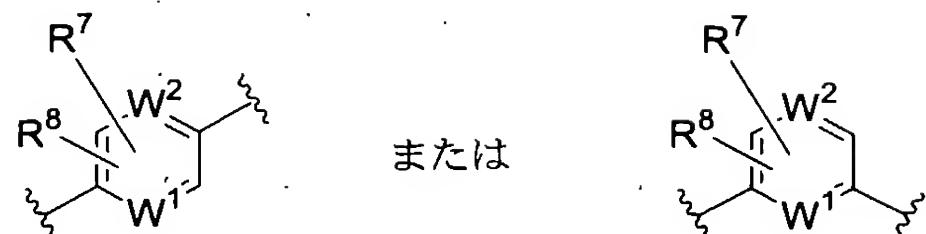


25 [式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式—V<sup>1</sup>—V<sup>2</sup>—V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有してい

てもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する；  $V^2$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式— $\text{CONR}^6$ —で表される基、式— $\text{SO}_2\text{NR}^6$ —で表される基、式— $\text{NR}^6\text{SO}_2$ —で表される基、式— $\text{NR}^6\text{CO}$ —で表される基または式— $\text{NR}^6$ —で表される基を意味する（式中、 $R^6$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。）；  $V^3$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

$R^2$  は、シアノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式— $\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ （式中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；  $V^{a12}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する；

$Y^1$  は、式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-5</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-C(=O)N V<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

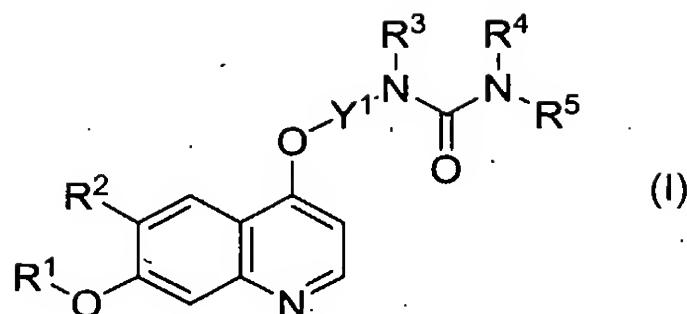
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

6 2. FGFR3 を過剰発現している細胞、t(4;14) 転座した細胞および変異型 FGFR3 を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための医薬組成物の製造のための下記一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使

用。

一般式 (I)



[式 (I) 中、 $R^1$  は、式  $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$  は、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^2$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $-CONR^6$  で表される基、式  $-SO_2NR^6$  で表される基、式  $-NR^6SO_2$  で表される基、式  $-NR^6CO$  で表される基または式  $-NR^6$  で表される基を意味する (式中、 $R^6$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^3$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^2$  は、シアノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基または式  $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{a12}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、

置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;

Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-COJV<sup>d¹</sup>V<sup>d²</sup> (式中、V<sup>d¹</sup>およびV<sup>d²</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する;

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する;

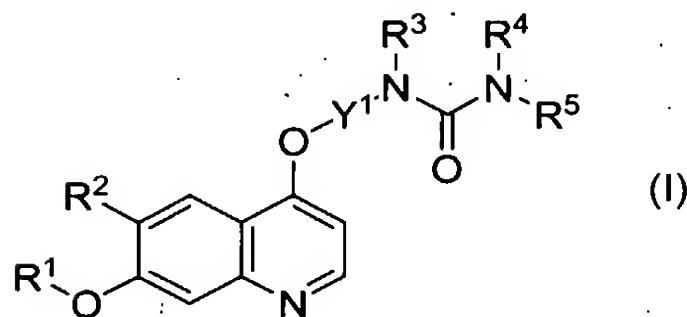
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する;

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してい

てもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

6 3. 多発性骨髓腫に対する治療剤の製造のための下記一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

5 一般式(I)



[式(I)中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、10 カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される15 基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO N V<sup>a11</sup> V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有して20 いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロア

ルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



または

(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-COJV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

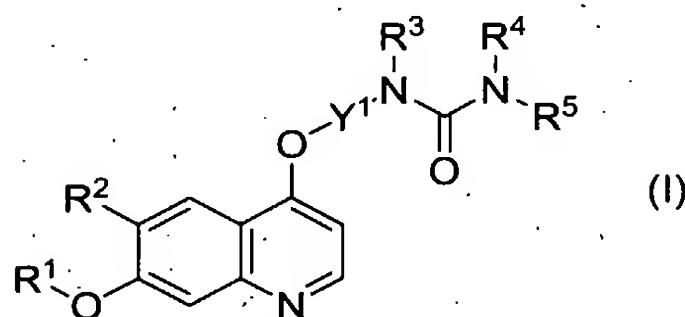
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有してい

てもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

64. 膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤の製造のための下記一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

一般式(I)

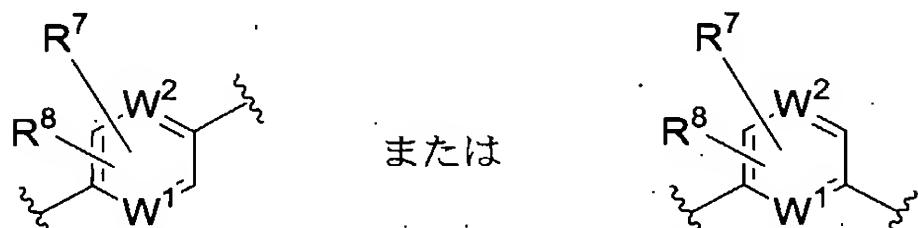


[式(I)中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される

基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



（式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

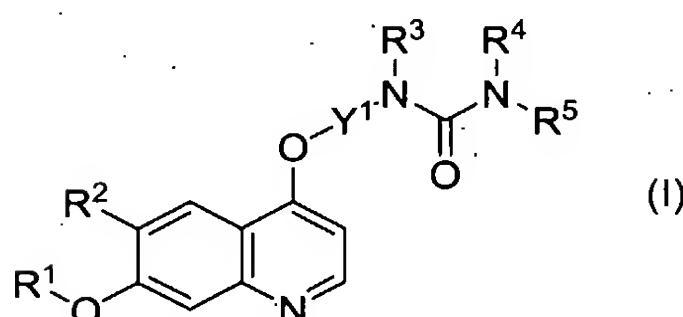
W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する;

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルコキカルボニル基を意味する;

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

6.5. FGFR3を過剰発現している細胞、t(4;14)転座した細胞および変異型FGFR3を発現している細胞からなる群から選択される少なくとも一つを含む生体に対して投与するための医薬組成物のための下記一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

一般式(I)



[式(I)中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>(式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン基を意味する; V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する(式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基または置換基を有

していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^3$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^2$  は、シアノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式-C $\text{O} \text{N} V^{a11} V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{a12}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する;

$Y^1$  は、式



(式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換

基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式 –  $\text{C}\text{O}\text{N}V^{\text{d}1}V^{\text{d}2}$  (式中、  $V^{\text{d}1}$  および  $V^{\text{d}2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

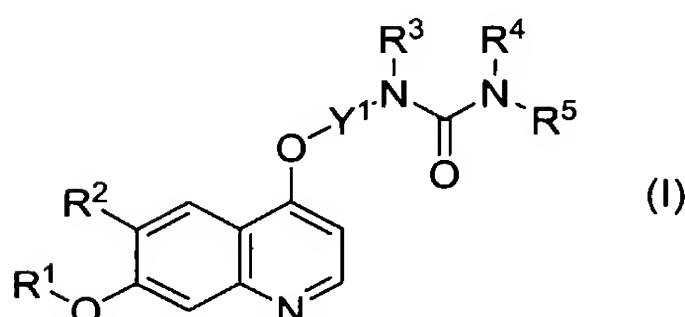
$W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

20 6.6. 多発性骨髄腫に対する治療剤のための下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

一般式 (I)



[式 (I) 中、  $R^1$  は、式 –  $V^1 - V^2 - V^3$  (式中、  $V^1$  は、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^2$  は、单結合、酸素原子、硫黄原子、

カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式—C<sub>6</sub>N R<sup>6</sup>—で表される基、式—SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>—で表される基、式—NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>—で表される基、式—NR<sup>6</sup>CO—で表される基または式—NR<sup>6</sup>—で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CON(V<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>

5 -6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-COJV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

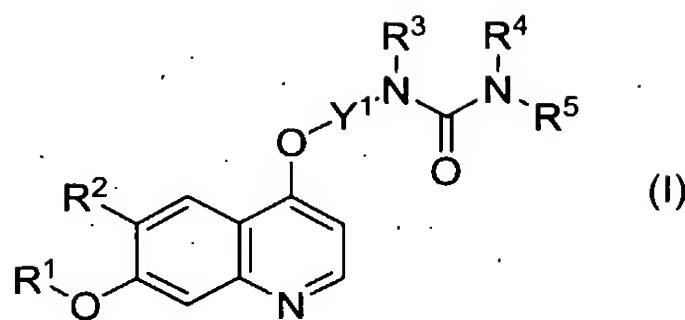
10 W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有しているC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

15 R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

20 67. 膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患に対する治療剤のための下記一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 一般式 (I)

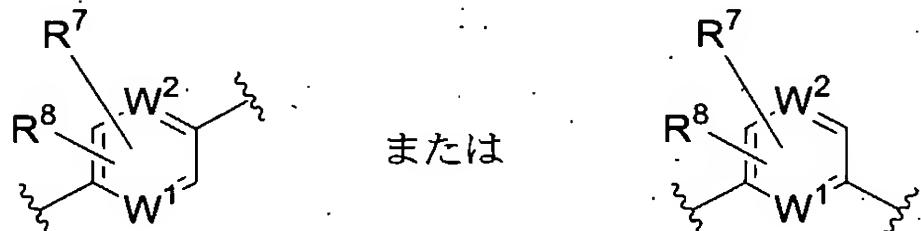


[式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>C-O-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>3-8</sub>アルキニル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；

-<sub>8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基または置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup> は、式



(式中、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アシル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アルコキシカルボニル基または式 -CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup> (式中、V<sup>d1</sup> および V<sup>d2</sup> は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

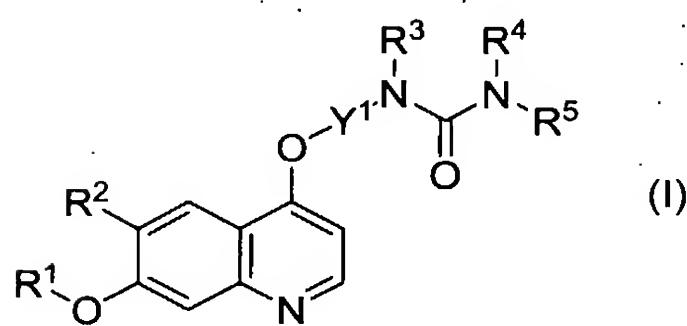
R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アシル基または置換基を有していてもよい C<sub>2-7</sub> アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、置換基を有していてもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、置換基を有していてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリ

ール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

6 8. 細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを指標として、患者が下記一般式 (I) 5 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性であるか否かを予測する方法。

一般式 (I)

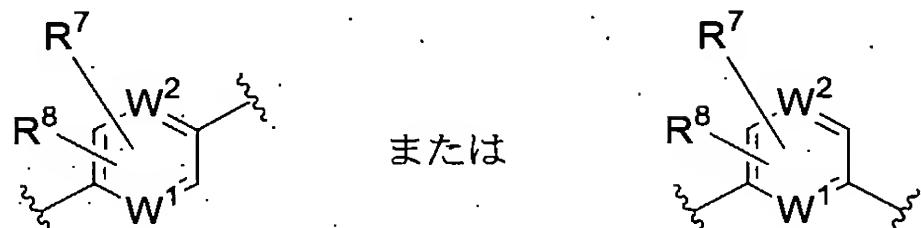


[式 (I) 中、R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有し

ていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；  $V^{d1,2}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

$Y^1$  は、式



(式中、  $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、二トロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基または式  $-C\text{O}NV^{d1}V^{d2}$  (式中、  $V^{d1}$  および  $V^{d2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

$W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

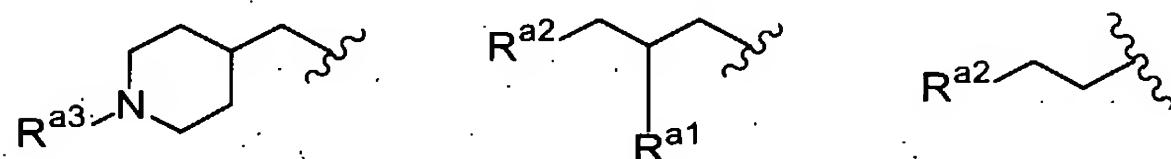
$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロア

ルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

6 9. R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基（ただし、R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジー-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。）である、請求項6.8に記載の方法。

7 0. R<sup>1</sup>がメチル基または式



15 (式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基である、請求項6.8に記載の方法。

20 7 1. R<sup>1</sup>がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項6.8に記載の方法。

7 2. R<sup>2</sup>がシアノ基または式-C≡N V<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、

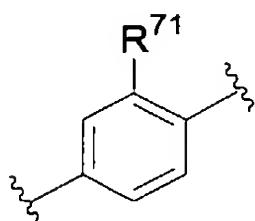
水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 6 8 に記載の方法。

7 3.  $R^2$  がシアノ基または式-CO NH  $V^{a16}$  (式中、 $V^{a16}$  は、水素原子、  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、  $C_{1-6}$  アルコキシ基または  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。ただし、  $V^{a16}$  は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項 6 8 に記載の方法。

7 4.  $R^2$  が式-CO NH  $V^{a17}$  (式中、 $V^{a17}$  は、水素原子、  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 6 8 に記載の方法。

7 5.  $R^2$  が式-CO NH  $V^{a18}$  (式中、 $V^{a18}$  は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、請求項 6 8 に記載の方法。

7 6.  $Y^1$  が式



(式中、 $R^{71}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基である、請求項 6 8 に記載の方法。

7 7.  $R^3$  および  $R^4$  が水素原子である、請求項 6 8 に記載の方法。

7 8.  $R^5$  が水素原子、  $C_{1-6}$  アルキル基、  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または  $C_{6-10}$  アリール基 (ただし、  $R^5$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していてもよい。) である、請求項

6 8 に記載の方法。

7 9. R<sup>5</sup>がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 6 8 に記載の方法。

8 0. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

N - (2 - クロロ - 4 - ((6 - シアノ - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピル  
10 ウレア、

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (((2 R) - 3 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N'  
- (4 - フルオロフェニル) ウレア、

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N'  
- (4 - フルオロフェニル) ウレア、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、  
20

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ)  
カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサ  
ミド、

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリン  
カルボキサミド、  
25

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリン

カルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N - (2 - フルオロ - 4 - ((6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ

ンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオローシクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

10 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-((2 R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

25 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシ

プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

5 N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロ - フエノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア  
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に  
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 6 8 に記載の方法。

8 1. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま  
たはそれらの溶媒和物が、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -  
7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カル  
ボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -  
7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

および

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル)  
アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に  
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 6 8 に記載の方法。

8 2. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま  
たはそれらの溶媒和物が、 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカ  
ルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、  
もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求  
項 6 8 に記載の方法。

8 3. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、ま  
たはそれらの溶媒和物が、 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカ  
ルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

のメタンスルホン酸塩である、請求項 6 8 に記載の方法。

8 4. FGFR3 の変異が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、コードン 248、249、370、371、373、380、384、391 および 650 のアミノ酸からなる群から選択される少なくとも一つのアミノ酸から他のアミノ酸への置換によるものである、請求項 6 8 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。  
5

8 5. FGFR3 の変異が、配列番号：2 に記載されたアミノ酸配列において、R248C、S249C、G370C、S371C、Y373C、G380R、F384L、A391E、K650E、K650M、K650Q および K650T からなる群から選択される少なくとも一つの変異である、請求項 6 8 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

10 8 6. 細胞が、多発性骨髄腫の細胞である、請求項 6 8 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

8 7. 患者が、多発性骨髄腫、膀胱癌、子宮頸癌、軟骨低形成症、軟骨形成不全症、致死性骨異形成症および骨異形成症からなる群から選択される少なくとも一つの疾患の患者である、請求項 6 8 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

15 8 8. 予測する方法が、

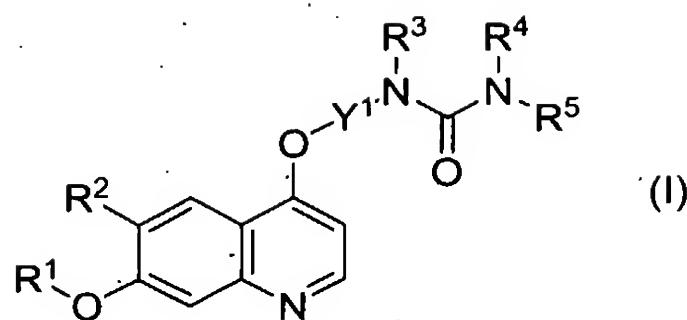
細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無および FGFR3 の変異の有無からなる群から選択される少なくとも一つを測定する工程、および当該測定の結果を指標として、患者が一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物に対して高感受性であるか否かを予測する工程を含む、請求項 6 8 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。  
20

8 9. 細胞中の FGFR3 の発現量、t (4;14) 転座の有無または FGFR3 の変異の有無の測定が、免疫化学的方法により行うものである、請求項 8 8 に記載の方法。

9 0. 細胞中の t (4;14) 転座の有無の測定が、FISH 法により行うものである、請求項 8 8 に記載の方法。  
25

9 1. 下記一般式 (I) で示される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する FGFR3 阻害剤。

一般式 (I)



[式(I)中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$ （式中、 $V^1$ は、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する（式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。）； $V^3$ は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CON(V^{a11})V^{a12}$ （式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基

を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

5 Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アルコキシカルボニル基または式-C(=O)V<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

10 15 W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

20 25 R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味す

る。]

9 2. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が FGFR3 阻害活性を有するものである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

5 9 3. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が FGFR3 阻害活性を有するものである、請求項 2 に記載の治療剤。

9 4. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が FGFR3 阻害活性を有するものである、請求項 4 に記載の治療剤。

10 9 5. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が FGFR3 阻害活性を有するものである、請求項 6 に記載の方法。

## SEQUENCE LISTING

〈110〉 Eisai R&D Management Co., Ltd.

<120> Antitumor agents for multiple myeloma

<130> PCT06-0157

<150> JP2005-337772

<151> 2005-11-22

<150> US60/803, 450

<151> 2006-05-30

〈160〉 3.

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

〈211〉 4093

<212> DNA

〈213〉 Homo sapiens

220

<221> CDS

$\langle 222 \rangle$  (40) . . (2460)

〈400〉 1

cgcgctgc ctgaggacgc cgccggcccc gcccccgc atg ggc gcc cct gcc  
Met Gly Ala Pro Ala  
1 5

tgc gcc ctc gcg ctc tgc gtg gcc gtg gcc atc gtg gcc ggc gcc tcc 102  
 Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile Val Ala Gly Ala Ser  
     10                       15                       20

tcg gag tcc ttg ggg acg gag cag cgc gtc gtg, ggg cga gcg gca gaa 150  
 Ser Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg Val Val Gly Arg Ala Ala Glu  
 25 30 35

gtc ccg ggc cca gag ccc ggc cag cag gag cag ttg gtc ttc ggc agc 198  
 Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln Leu Val Phe Gly Ser  
 40 45 50

ggg gat gct gtg gag ctg agc tgt ccc ccg ccc ggg ggt ggt ccc atg 246  
 Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro Gly Gly Gly Pro Met  
 55 60 65

ggg ccc act gtc tgg gtc aag gat ggc aca ggg ctg gtg ccc tcg gag 294  
 Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly Leu Val Pro Ser Glu  
 70 75 80 85

cgt gtc ctg gtg ggg ccc cag cgg ctg cag gtg ctg aat gcc tcc cac 342  
 Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val Leu Asn Ala Ser His  
 90 95 100

gag gac tcc ggg gcc tac agc tgc cgg cag cgg ctc acg cag cgc gta 390

Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg Leu Thr Gln Arg Val			
105	110	115	
ctg tgc cac ttc agt gtg cggtg aca gac gct cca tcc tcg gga gat			438
Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala Pro Ser Ser Gly Asp			
120	125	130	
gac gaa gac ggg gag gac gag gct gag gac aca ggt gtg gac aca ggg			486
Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr Gly Val Asp Thr Gly			
135	140	145	
gcc cct tac tgg aca cgg ccc gag cgg atg gac aag aag ctg ctg gcc			534
Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp Lys Lys Leu Leu Ala			
150	155	160	165
gtg ccg gcc gcc aac acc gtc cgc ttc cgc tgc cca gcc gct ggc aac			582
Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn			
170	175	180	
ccc act ccc tcc atc tcc tgg ctg aag aac ggc agg gag ttc cgc ggc			630
Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly Arg Glu Phe Arg Gly			
185	190	195	
gag cac cgc att gga ggc atc aag ctg cgg cat cag cag tgg agc ctg			678
Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His Gln Gln Trp Ser Leu			
200	205	210	
gtc atg gaa agc gtg gtg ccc tcg gac cgc ggc aac tac acc tgc gtc			726
Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Asn Tyr Thr Cys Val			
215	220	225	
gtg gag aac aag ttt ggc agc atc cgg cag acg tac acg ctg gac gtg			774
Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr Tyr Thr Leu Asp Val			
230	235	240	245
ctg gag cgc tcc ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcg ggg ctg ccg gcc			822
Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala			
250	255	260	
aac cag acg gcg gtg ctg ggc agc gac gtg gag ttc cac tgc aag gtg			870
Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu Phe His Cys Lys Val			
265	270	275	
tac agt gac gca cag ccc cac atc cag tgg ctc aag cac gtg gag gtg			918
Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Val Glu Val			
280	285	290	
aac ggc agc aag gtg ggc ccg gac ggc aca ccc tac gtt acc gtg ctc			966
Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro Tyr Val Thr Val Leu			
295	300	305	
aag acg gcg ggc gct aac acc acc gac aag gag cta gag gtt ctc tcc			1014
Lys Thr Ala Gly Ala Asn Thr Asp Lys Glu Leu Glu Val Leu Ser			
310	315	320	325
ttg cac aac gtc acc ttt gag gac gcc ggg gag tac acc tgc ctg gcg			1062
Leu His Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala			
330	335	340	

ggc aat tct att ggg ttt tct cat cac tct gcg tgg ctg gtg gtg ctg Gly Asn Ser Ile Gly Phe Ser His His Ser Ala Trp Leu Val Val Leu 345 350 355	1110
cca gcc gag gag gag ctg gtg gag gct gac gag gcg ggc agt gtg tat Pro Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala Asp Glu Ala Gly Ser Val Tyr 360 365 370	1158
gca ggc atc ctc agc tac ggg gtg ggc ttc ttc ctg ttc atc ctg gtg Ala Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly Phe Phe Leu Phe Ile Leu Val 375 380 385	1206
gtg gcg gct gtg acg ctc tgc cgc ctg cgc agc ccc ccc aag aaa ggc Val Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu Arg Ser Pro Pro Lys Lys Gly 390 395 400 405	1254
ctg ggc tcc ccc acc gtg cac aag atc tcc cgc ttc ccg ctc aag cga Leu Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg Phe Pro Leu Lys Arg 410 415 420	1302
cag gtg tcc ctg gag tcc aac gcg tcc atg agc tcc aac aca cca ctg Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser Ser Asn Thr Pro Leu 425 430 435	1350
gtg cgc atc gca agg ctg tcc tca ggg gag ggc ccc acg ctg gcc aat Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly Pro Thr Leu Ala Asn 440 445 450	1398
gtc tcc gag ctc gag ctg cct gcc gac ccc aaa tgg gag ctg tct cgg Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys Trp Glu Leu Ser Arg 455 460 465	1446
gcc cgg ctg acc ctg ggc aag ccc ctt ggg gag ggc tgc ttc ggc cag Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln 470 475 480 485	1494
gtg gtc atg gcg gag gcc atc ggc att gac aag gac cgg gcc gcc aag Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys Asp Arg Ala Ala Lys 490 495 500	1542
cct gtc acc gta gcc gtg aag atg ctg aaa gac gat gcc act gac aag Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Asp Lys 505 510 515	1590
gac ctg tcg gac ctg gtg tct gag atg gag atg atg aag atg atc ggg Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly 520 525 530	1638
aaa cac aaa aac atc atc aac ctg ctg ggc gcc tgc acg cag ggc ggg Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Gly Gly 535 540 545	1686
ccc ctg tac gtg ctg gtg gag tac gcg gcc aag ggt aac ctg cgg gag Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu 550 555 560 565	1734
ttt ctg cgg gcg cgg cgg ccc ccg ggc ctg gac tac tcc ttc gac acc	1782

Phe	Leu	Arg	Ala	Arg	Arg	Pro	Pro	Gly	Leu	Asp	Tyr	Ser	Phe	Asp	Thr		
				570					575					580			
tgc	aag	ccg	ccc	gag	gag	cag	ctc	acc	ttc	aag	gac	ctg	gtg	tcc	tgt	1830	
Cys	Lys	Pro	Pro	Glu	Glu	Gln	Leu	Thr	Phe	Lys	Asp	Leu	Val	Ser	Cys		
				585				590				595					
gcc	tac	cag	gtg	gcc	cgg	ggc	atg	gag	tac	ttg	gcc	tcc	cag	aag	tgc	1878	
Ala	Tyr	Gln	Val	Ala	Arg	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gln	Lys	Cys		
				600			605			610							
atc	cac	agg	gac	ctg	gct	gcc	cgc	aat	gtg	ctg	gtg	acc	gag	gac	aac	1926	
Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Thr	Glu	Asp	Asn		
				615			620			625							
gtg	atg	aag	atc	gca	gac	ttc	ggg	ctg	gcc	cgg	gac	gtg	cac	aac	ctc	1974	
Val	Met	Lys	Ile	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Val	His	Asn	Leu		
				630			635			640			645				
gac	tac	tac	aag	aag	aca	acc	aac	ggc	cgg	ctg	ccc	gtg	aag	tgg	atg	2022	
Asp	Tyr	Tyr	Lys	Lys	Thr	Thr	Asn	Gly	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met		
				650			655			660							
gcg	cct	gag	gcc	ttg	ttt	gac	cga	gtc	tac	act	cac	cag	agt	gac	gtc	2070	
Ala	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Asp	Arg	Val	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp	Val		
				665			670			675							
tgg	tcc	ttt	ggg	gtc	ctg	ctc	tgg	gag	atc	ttc	acg	ctg	ggg	ggc	tcc	2118	
Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Leu	Gly	Gly	Ser		
				680			685			690							
ccg	tac	ccc	ggc	atc	cct	gtg	gag	gag	ctc	ttc	aag	ctg	ctg	aag	gag	2166	
Pro	Tyr	Pro	Gly	Ile	Pro	Val	Glu	Glü	Leu	Phe	Lys	Leu	Leu	Lys	Glü		
				695			700			705							
ggc	cac	cgc	atg	gac	aag	ccc	gcc	aac	tgc	aca	cac	gac	ctg	tac	atg	2214	
Gly	His	Arg	Met	Asp	Lys	Pro	Ala	Asn	Cys	Thr	His	Asp	Leu	Tyr	Met		
				710			715			720			725				
atc	atg	cgg	gag	tgc	tgg	cat	gcc	gcg	ccc	tcc	cag	agg	ccc	acc	ttc	2262	
Ile	Met	Arg	Glu	Cys	Trp	His	Ala	Ala	Pro	Ser	Gln	Arg	Pro	Thr	Phe		
				730			735			740							
aag	cag	ctg	gtg	gag	gac	ctg	gac	cgt	gtc	ctt	acc	gtg	acg	tcc	acc	2310	
Lys	Gln	Leu	Val	Glu	Asp	Leu	Asp	Arg	Val	Leu	Thr	Val	Thr	Ser	Thr		
				745			750			755							
gac	gag	tac	ctg	gac	ctg	tcg	gcg	cct	ttc	gag	cag	tac	tcc	ccg	ggt	2358	
Asp	Glu	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ser	Ala	Pro	Phe	Glu	Gln	Tyr	Ser	Pro	Gly		
				760			765			770							
ggc	cag	gac	acc	ccc	agc	tcc	agc	tcc	tca	ggg	gac	gac	tcc	gtg	ttt	2406	
Gly	Gln	Asp	Thr	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Asp	Asp	Ser	Val	Phe	
				775			780			785							
gcc	cac	gac	ctg	ctg	ccc	ccg	gcc	cca	ccc	agc	agt	ggg	ggc	tcg	cg	2454	
Ala	His	Asp	Leu	Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Arg		
				790			795			800			805				

acg tga agggccactg gtccccaca atgtgagggg tcccttagcag ccctccctgc 2510  
Thr  
  
tgctggtgca cagccactcc ccggcatgag actcagtgc gatggagaga cagctacaca 2570  
gagcttttgt ctgtgtgtgt gtgtgtgcgt gtgtgtgtgt gtgtgcacat ccgcgtgtgc 2630  
ctgtgtgcgt gcgcacatcc cctccagggtg cagaggtacc ctgggtgtcc ccgctgctgt 2690  
gcaacggtct cctgacttgt gctgcagcac cgagggcct ttgttctggg gggaccagg 2750  
gcagaatgt a gttggccca cccgggtggga ccccggtgggg cagggagctg ggcccgcacat 2810  
ggctcggcct ctgcctttgc accacggac atcacagggt gctgcggcc ccteccacac 2870  
ccaaagctga gcctgcagg aagccccaca tgtccagcac ctgtgtgcctg gggtgttagt 2930  
ggcaccgcct ccccacctcc aggctttccc acttcccacc ctgccccca gagactgaaa 2990  
ttacgggtac ctgaagatgg gagcctttac cttttatgca aaaggtttat tccggaaact 3050  
agtgtacatt tctataaata gatgctgtgt atatggata tatacatata tatataataac 3110  
atatatggaa gagaaaaagg ctggtacaac ggaggcctgc gaccctgggg gcacaggagg 3170  
caggcatggc cctggcgccc gcgtgggggg gcgtggaggg aggccccagg ggtctcaccc 3230  
atgcaagcag aggaccagg cttttctgg caccgcatt ttgttttaaa actggacctg 3290  
tatatttcta aagctattta tggcccccctg gcactctgt tcccacaccc caacacttcc 3350  
agcatttacg tggccacatg gcggagagtt ttaattttta acttattgac aaccgagaag 3410  
gtttatcccg ccgatagagg gacggccaag aatgtacgtc cagcctgccccc cggagctgga 3470  
ggatcccctc caagcctaaa aggttgttaa tagttggagg tgattccagt gaagatattt 3530  
tatttgctt gtccttttc aggagaattta gatttctata ggattttct ttaggagatt 3590  
tatttttgg acttcaaagc aagctggat tttcataaca attcttctaa ttgctgtgtg 3650  
tcccaggcag ggagacggtt tccagggagg ggccggccct gtgtgcaggt tccgatgtta 3710  
ttagatgtta caagttata tatactata tataataattt attgagttt tacaagatgt 3770  
atttgttcta gacttaaacac ttcttacgca atgcttctag agtttataag cctggactgc 3830  
tacctttcaa agctggagg gaagccgtga attcagtgg ttctgttctgt actgttactg 3890  
ggccctgagt ctggcagct gtcccttgct tgcctgcagg gccatggctc agggtggct 3950  
cttcttgggg cccagtgcgt ggtggccaga ggtgtcaccc aaaccggcag gtgcgatttt 4010  
gttaacccag cgacgaactt tccgaaaaat aaagacacct gttgtctaac ctgaaaaaaaa 4070  
aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 4093

<210> 2  
<211> 806  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile  
1 5 10 15

Val Ala Gly Ala Ser Ser Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg Val Val  
20 25 30

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln  
35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro  
50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly  
65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val  
85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg  
100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala  
115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr  
130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp  
145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys  
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly  
180 185 190

Arg Glu Phe Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His

195

200

205

Gln Gln Trp Ser Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly  
210 215 220

Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr  
225 230 235 240

Tyr Thr Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln  
245 250 255

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu  
260 265 270

Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu  
275 280 285

Lys His Val Glu Val Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro  
290 295 300

Tyr Val Thr Val Leu Lys Thr Ala Gly Ala Asn Thr Thr Asp Lys Glu  
305 310 315 320

Leu Glu Val Leu Ser Leu His Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu  
325 330 335

Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Phe Ser His His Ser Ala  
340 345 350

Trp Leu Val Val Leu Pro Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala Asp Glu  
355 360 365

Ala Gly Ser Val Tyr Ala Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly Phe Phe  
370 375 380

Leu Phe Ile Leu Val Val Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu Arg Ser  
385 390 395 400

Pro Pro Lys Lys Gly Leu Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg  
405 410 415

Phe Pro Leu Lys Arg Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser  
420 425 430

Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly  
435 440 445

Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys  
450 455 460

Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu  
465 470 475 480

Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys  
485 490 495

Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp  
500 505 510

Asp Ala Thr Asp Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met  
515 520 525

Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala  
530 535 540

Cys Thr Gln Gly Gly Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala Ala Lys  
545 550 555 560

Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu Asp  
565 570 575

Tyr Ser Phe Asp Thr Cys Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr Phe Lys  
580 585 590

Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu  
595 600 605

Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu  
610 615 620

Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg  
625 630 635 640

Asp Val His Asn Leu Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu  
645 650 655

Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr

660

665

670

His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe  
 675                    680                    685

Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe  
 690                    695                    700

Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr  
 705                    710                    715                    720

His Asp Leu Tyr Met Ile Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser  
 725                    730                    735

Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Val Leu  
 740                    745                    750

Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu  
 755                    760                    765

Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Gly  
 770                    775                    780

Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser  
 785                    790                    795                    800

Ser Gly Gly Ser Arg Thr  
 805

<210> 3  
 <211> 784  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg Val Val Gly Arg Ala Ala Glu Val  
 1                    5                        10                    15

Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln Leu Val Phe Gly Ser Gly  
 20                    25                        30

Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro Gly Gly Pro Met Gly  
 35                    40                        45

Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly Leu Val Pro Ser Glu Arg

50 55 60

Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val Leu Asn Ala Ser His Glu

65 70 75 80

Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg Leu Thr Gln Arg Val Leu

85 90 95

Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala Pro Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110

Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr Gly Val Asp Thr Gly Ala

115 120 125

Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp Lys Lys Leu Leu Ala Val

130 135 140

Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro

145 150 155 160

Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly Arg Glu Phe Arg Gly Glu

165 170 175

His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His Gln Gln Trp Ser Leu Val

180 185 190

Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val

195 200 205

Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr Tyr Thr Leu Asp Val Leu

210 215 220

Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn

225 230 235 240

Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu Phe His Cys Lys Val Tyr

245 250 255

Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Val Glu Val Asn

260 265 270

Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro Tyr Val Thr Val Leu Lys

275 280 285

Thr Ala Gly Ala Asn Thr Thr Asp Lys Glu Leu Glu Val Leu Ser Leu  
290 295 300

His Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly  
305 310 315 320

Asn Ser Ile Gly Phe Ser His His Ser Ala Trp Leu Val Val Leu Pro  
325 330 335

Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala Asp Glu Ala Gly Ser Val Tyr Ala  
340 345 350

Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly Phe Phe Leu Phe Ile Leu Val Val  
355 360 365

Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu Arg Ser Pro Pro Lys Lys Gly Leu  
370 375 380

Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg Phe Pro Leu Lys Arg Gln  
385 390 395 400

Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser Ser Asn Thr Pro Leu Val  
405 410 415

Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Val  
420 425 430

Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys Trp Glu Leu Ser Arg Ala  
435 440 445

Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val  
450 455 460

Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys Asp Arg Ala Ala Lys Pro  
465 470 475 480

Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Asp Lys Asp  
485 490 495

Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys  
500 505 510

His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Gly Gly Pro  
515 520 525

Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu Phe  
530 535 540

Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu Asp Tyr Ser Phe Asp Thr Cys  
545 550 555 560

Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala  
565 570 575

Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile  
580 585 590

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val  
595 600 605

Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Val His Asn Leu Asp  
610 615 620

Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala  
625 630 635 640

Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp  
645 650 655

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro  
660 665 670

Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly  
675 680 685

His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr His Asp Leu Tyr Met Ile  
690 695 700

Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys  
705 710 715 720

Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Val Leu Thr Val Thr Ser Thr Asp  
725 730 735

Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu Gln Tyr Ser Pro Gly Gly  
740 745 750

Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ala  
755 760 765

His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser Ser Gly Gly Ser Arg Thr  
770 775 780

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/323878

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D215/48(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C12Q1/02(2006.01)i, G01N33/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D215/48, A61K31/47, A61P35/00, A61P43/00, C12Q1/02, G01N33/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAplus (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; examples	1-58, 62-67, 91-94
A	& JP 2002-536056 A & EP 1415987 A1 & US 2004/053908 A1 & CN 1478078 A & KR 2003040552 A	68-90, 95
X	WO 2004/080462 A1 (Eisai Co., Ltd.),	65-67
Y	23 September, 2004 (23.09.04), Full text; particularly, Claims; examples	19-58, 63, 64, 93, 94
A	& JP 2005-503539 A & EP 1604665 A1 & US 2004/253205 A1	68-90, 95
X	WO 2005/063713 A1 (Eisai Co., Ltd.),	65-67
Y	14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, Claims; examples	19-58, 63, 64, 93, 94
A	& EP 1698623 A1 & NO 200603383 A	68-90, 95

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 January, 2007 (05.01.07)

Date of mailing of the international search report  
23 January, 2007 (23.01.07)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/323878

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/006862 A2 (CHILDREN' S MEDICAL CENTER CORP.) , 22 January, 2004 (22.01.04) , Full text; particularly, Claims & AU 2006251968 A	19-58, 63, 64, 93, 94
Y	GILES, Francis J., The vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway: A therapeutic target in patients with hematologic malignancies, Oncologist, 2001, Vol.6, Suppl.5, p.32-39	19-58, 63, 64, 93, 94
Y	JP 2005-504111 A (Novartis AG.) , 10 February, 2005 (10.02.05) , Full text; particularly, Claims & WO 2003/028711 A2 & EP 1432422 A2 & US 2004/266779 A1	19-58, 63, 64, 93, 94
Y	LIN, Boris et al., The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 inhibits growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment, Cancer Research, 2002, Vol.62, No.17, p.5019-5026	19-58, 63, 64, 93, 94

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/323878

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 59 - 61  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 59 to 61 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D215/48 (2006.01)i, A61K31/47 (2006.01)i, A61P35/00 (2006.01)i, A61P43/00 (2006.01)i, C12Q1/02 (2006.01)i, G01N33/68 (2006.01)i

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D215/48, A61K31/47, A61P35/00, A61P43/00, C12Q1/02, G01N33/68

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007年

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/032872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25 全文、特に、特許請求の範囲及び実施例参照	1-58, 62-67, 91-94
A	& JP 2002-536056 A & EP 1415987 A1 & US 2004/053908 A1 & CN 1478078 A & KR 2003040552 A	68-90, 95

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

05.01.2007

## 国際調査報告の発送日

23.01.2007

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官（権限のある職員）

4P 9638

榎本 佳子

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/080462 A1 (エーザイ株式会社) 2004.09.23	65-67
	全文、特に、特許請求の範囲及び実施例参照	19-58, 63, 64,
	& JP 2005-503539 A & EP 1604665 A1 & US 2004/253205 A1	93, 94 68-90, 95
X	WO 2005/063713 A1 (エーザイ株式会社) 2005.07.14	65-67
	全文、特に、特許請求の範囲及び実施例参照	19-58, 63, 64,
	& EP 1698623 A1 & NO 200603383 A	93, 94 68-90, 95
Y	WO 2004/006862 A2 (CHILDREN' S MEDICAL CENTER CORPORATION) 2004.01.22	19-58, 63, 64, 93, 94
	全文、特に特許請求の範囲参照	
	& AU 2006251968 A	
Y	GILES, Francis J., The vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway: A therapeutic target in patients with hematologic malignancies, Oncologist, 2001, Vol. 6, Suppl. 5, p. 32-39	19-58, 63, 64, 93, 94
Y	JP 2005-504111 A (ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト) 2005.02.10	19-58, 63, 64, 93, 94
	全文、特に特許請求の範囲参照	
	& WO 2003/028711 A2 & EP 1432422 A2 & US 2004/266779 A1	
Y	LIN, Boris et al., The vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584 inhibits growth and migration of multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment, Cancer Research, 2002, Vol. 62, No. 17, p. 5019-5026	19-58, 63, 64, 93, 94

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかつた。

1.  請求の範囲 59-61 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 59-61 は治療による人体の処置方法に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。